Lymphozytentransformation in vitro und quantitative Immunglobulinbestimmungen bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie und soliden Tumoren
– Eine Verlaufsbeobachtung –

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfgang Wahlen

Saarbrücken

1974

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Innere Medizin I)
Direktor: Prof. Dr. med. P. G. Scheurlen
und der Kinderklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. J. B. Mayer

Lymphozytentransformation in vitro und quantitative Immunglobulinbestimmungen bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie und soliden Tumoren

- Eine Verlaufsbeobachtung -

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von
Wolfgang Wahlen
geb. am 26.2.1944 in Theley

Dekan: Prof. Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Prof. Dr. med. A. Pappas
Prof. Dr. med. W. Kirsch

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Letzte mündliche Prüfung am 10. 6. 1974.

Meiner Frau und meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
	1. Die verschiedenen Arten der Immunreaktionen	1
	2. Lymphozytentransformation unter Phytohämagglutinineinwirkung	4
	3. Biologische und biochemische Eigenschaften der Immunglobuline	9
	4. Problemstellung der Arbeit	14
B.	MATERIAL UND METHODIK	16
	1. Krankengut	16
	2. Therapie während der Beobachtungszeit	17
	a) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie	17
	b) Patienten mit malignen Tumoren	18
	3. Methodik der Phytohämagglutinin-Kultur	21
	a) Herstellung der Zellsuspension	21

b) Ansetzen der Kulturen 22

c) Bestimmung der ^{14}C-Thymidin-Inkorporation mittels der Flüssigkeitsszintillationsmessung 22

4. Quantitative Immunglobulinbestimmung 24

C. ERGEBNISSE 26

1. Art und Anzahl der Infektionen 26

a) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie 26

b) Patienten mit malignen Tumoren 28

2. Die Lymphozytentransformation gemessen an der ^{14}C-Thymidin-Inkorporation 28

a) Kontrollen 28

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie 28

c) Patienten mit malignen Tumoren 32

d) Korrelation zu Therapiephase, Leukozytenwerten und Remissionsdauer 34

3. Quantitative Immunglobulinbestimmungen 34

a) Auswertung der Ergebnisse 34

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie 36

aa) Vergleich der Einzelwerte 36

bb) Vergleich der Mittelwerte 41

cc) Ausmaß und Art des Immunglobulinanstiegs unter Infektionen 43

c) Patienten mit malignen Tumoren 45

d) Variationskoeffizient 47

D. DISKUSSION 48

1. Immunreaktionen unter soliden Tumoren und akuter lymphatischer Leukämie 48

a) Solide Tumoren 48

b) Akute lymphatische Leukämie 49

2. Infektionen unter zytostatischer Therapie 51

3. Lymphozytenkulturen bei malignen Tumoren und akuter lymphatischer Leukämie 55

a) Zur Wahl der Methodik 55

b) Maligne Tumoren 57

c) Akute lymphatische Leukämien 58

4. Immunglobuline bei malignen Tumoren und akuter lymphatischer Leukämie 61

a) Zur Methodik 61

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie 62

c) Patienten mit malignen Tumoren 73

5. Zu Erklärung unserer Ergebnisse 74

a) Unspezifische Aktivierung des Immunsystems bei akuter lymphatischer Leukämie, malignen Tumoren und unter zytostatischer Therapie 74

b) Zytostatika und Immunsuppression 78

b_1) Allgemeine Wirkungsmechanismen 78

b_2) Antikörperbildung unter zytostatischer Therapie bei ALL und malignen Tumoren 82

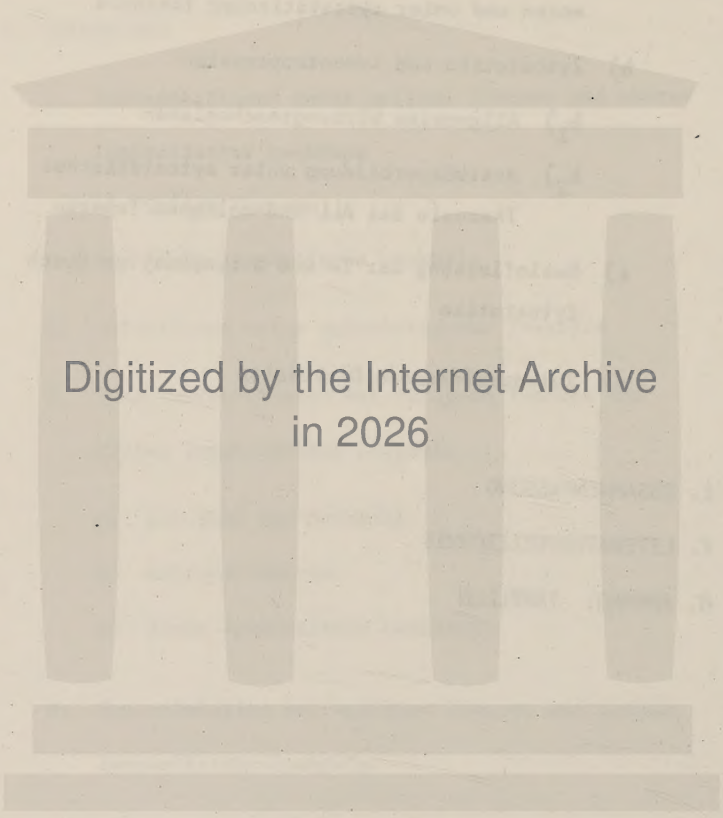
c) Beeinflussung der T- und B-Lymphozyten durch Zytostatika 86

d) Zusammenfassende Diskussion 89

E. ZUSAMMENFASSUNG 96

F. LITERATURVERZEICHNIS 98

G. ANHANG: TABELLEN 114



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0015

A. Einleitung

1. Die verschiedenen Arten der Immunreaktionen

Antigene Stoffe rufen im menschlichen Organismus Abwehrreaktionen hervor, die auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Unspezifische Reaktionen, wie die Phagocytose, natürliche Antikörper, hormonelle Einflüsse und die Entzündung werden von den spezifischen Prozessen der zellulären und humoralen Immunreaktionen unterschieden. Letztere führen zu einer spezifischen Immunität, die nur gegen das sie auslösende Antigen gerichtet ist und eine verstärkte Reaktionsbereitschaft des Organismus hinterläßt. Träger der spezifischen Immunität sind die Lymphozyten, die eine Population von Zellen mit unterschiedlichen Funktionen im Rahmen der Abwehr darstellen.

Nach Bildung aus Stammzellen des Knochenmarks, und pränatal auch der Leber, reifen die Lymphozyten unter dem Einfluß sogenannter primärer lymphoider Organe zu immunkompetenten, antigensensitiven Zellen, die nach Antigeneinwirkung, unter Transformation zu blastenähnlichen Zellen und clonalem Wachstum, die verschiedenen Formen der zellulären und humoralen

Immunantwort hervorrufen. Aufgrund von Beobachtungen bei Immundefekten des Menschen sowie phylogenetischen, ontogenetischen und tierexperimentellen Studien ist eine Zweiteilung des immunologischen System anzunehmen. Zellvermittelte Immunreaktionen sind an das Vorhandensein einer Thymusanlage gebunden. Die durch den Thymus geprägten Lymphozyten werden als T-Lymphozyten bezeichnet und sind die Vermittler der zellulären Immunreaktionen wie z. B. der Transplantatabstoßung, der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ, der"graft versus host"Reaktion und der Tumorabwehr sowie Tumorprotektion. Die humorale Immunreaktion findet ihren Ausdruck in der Bildung von spezifischen Antikörpern der verschiedenen Immunglobulinklassen. Bei Vögeln ist die Antikörperbildung von dem Vorhandensein eines lymphatischen Organs des Enddarms, der Bursa Fabricii abhängig. Als "Bursaäquivalent" werden beim Menschen die Appendix, die Peyerschen Plaques und die lymphatischen Organe des Rachenrings betrachtet. Die der Bursa Fabricii analoge Funktion ist beim Menschen jedoch eher dem Knochenmark zuzuordnen. Bursa- oder knochenmarksabhängige Lymphozyten werden als B-Lymphozyten bezeichnet.

T- und B-Lymphozyten zeigen eine unterschiedliche Verteilung in den lymphatischen Organen. T-Lymphozyten sind vorwiegend in den

parakortikalen Zonen der Lymphknoten, den zentrifugalen Anteilen der Keimzentren, den Lymphscheiden der Milzarteriolen, im Blut und in der Ductus thoracicus Lymphe nachzuweisen. Bei Thymusaplasie oder nach neonataler Thymektomie werden diese Bereiche von Lymphozyten entleert. T-Lymphozyten sind in ständiger Rezirkulation begriffen und stellen den größten Teil des Zirkulationspools kleiner Lymphozyten im Blut und im Ductus thoracicus. Sie entwickeln zytotoxische Abwehrreaktionen gegenüber Tumoren und Transplantaten und bilden nach Antigeneinwirkung sogenannte Lymphokine, die die zytotoxische Wirkung der Lymphozyten potenzieren, Makrophagen stimulieren sowie am Entzündungsort lokalisieren und schließlich die Immunantwort generalisieren. Außerdem wird unter ihrem Einfluß die Bildung von langlebigen "memory-cells", den Trägern des immunologischen Gedächtnisses, inauguriert. Diese sind für die verstärkten Reaktionen verantwortlich, die bei einer Sekundärantwort zu beobachten sind.

B-Lymphozyten sind eher sessil und nur in geringer Anzahl an der Rezirkulation beteiligt. Sie tragen an ihrer Oberfläche Immunglobulinrezeptoren, die fluoreszenztechnisch mit Anti-IgG-, Anti-IgA- und Anti-IgM-Antikörpern nachgewiesen wurden. Unter antigenem Reiz proliferieren sie und transformieren zu Plasmazellen, die die einzelnen

Immunglobuline bilden. B-Lymphozyten werden vorwiegend in den Marksträngen und in peripheren Rindenregionen der Lymphknoten, im Zentrum der Lymphfollikel und im Zentrum der Malphigischen Körperchen der Milz vorgefunden.

Antikörperbildung setzt Antigenerkennung voraus. Die meisten Antigene bedürfen zur Auslösung einer Immunantwort der Anwesenheit von T-Lymphozyten. Eine direkte Stimulation von B-Lymphozyten wird nur durch wenige Antigene erreicht. Makrophagen führen in Zusammenarbeit mit den T-Lymphozyten zu einer Verstärkung des Antigenreizes und damit der Antikörperbildung. Antikörper können die Antigenrezeptoren der T-Lymphozyten maskieren und damit eine Antigenerkennung verhindern. Das zuletzt genannte Phänomen wird als Enhancement bezeichnet und spielt in der Tumorimmunologie eine große Rolle (Literatur siehe Übersicht CRADDOCK et al., 1971 und 1971 a, BELLANTI, 1971, PRINDULL et al., 1973, STIEHM und FULGINITI, 1973).

2. Lymphozytentransformation unter Phytohämagglutinineinwirkung

Phytohämagglutinin (PHA) ist ein Extrakt aus der Bohne Phaseolus vulgaris. Bereits um die Jahrhundertwende wurde seine ery- und leukoagglutinierende Eigenschaft zu experimentellen Zwecken ver-

wandt. 1960 beobachtete erstmals NOWELL die Bildung von blastenähnlichen Zellen in Leukozytenkulturen. In weiteren Experimenten konnte er beweisen, daß PHA die Blastenbildung in den Kulturen provoziert (NOWELL, 1960 a). Es steht heute auf Grund zahlreicher Untersuchungen fest, daß die kleinen thymusabhängigen Lymphozyten, die Zellen sind, die unter PHA-Einwirkung zu großen blastenähnlichen Zellen transformiert werden (Übersicht bei NASPITZ und RICHTER, 1968, HUBER und PASTNER, 1969 und ELVES, 1972).

Morphologisch zeichnen sich die zu Blasten transformierten Lymphozyten durch eine Zunahme des Zelldurchmessers, eine aufgelockerte Chromatinstruktur, Nucleolen- und Vakuolenbildung und eine Basophilie des Plasmas aus. Elektronenoptisch sind zwei Zellarten zu unterscheiden (ORFANOS et al., 1969). 1. Zellen mit zahlreichen Polyribosomen und nur wenig Zellorganellen und 2. Zellen mit einer großen Zahl an Ribosomen, Mitrochondrien und gelegentlich Golgi-Apparat und oder einem Zentrosom. Die erstgenannte Zellart ähnelt damit mehr Immunoblasten, die letztere Lymphoblasten.

Parallel zu den morphologischen Veränderungen kommt es zu einer Aktivierung des Stoffwechsels in den stimulierten Zellen. Zunächst ist eine erhöhte RNS-Synthese festzustellen, die mit der Dauer der

Kultur ansteigt, im Kern beginnt und sich dann auf das Zytoplasma ausbreitet (NEWSOME, 1965, HUBER et al., 1967), wobei vorwiegend ribosomale und Transfer-RNS synthetisiert wird (TORELLI et al., 1968). Der RNS-Synthese folgt eine erhöhte Synthese verschiedener Proteine nach. Auf Grund unterschiedlicher Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen ist es noch unklar, ob die transformierten Zellen auch zu einer spezifischen Immunglobulinsynthese fähig sind (siehe Übersicht NASPITZ und RICHTER, 1968, SCHEURLEN, 1968, ELVES, 1972). Eine DNS-Synthese in den kultivierten Lymphozyten ist erst ab der 24. bis 48. Stunde nach Beginn der Inkubation nachweisbar und erreicht nach 72 Stunden ihr Maximum. Sie läuft parallel zu den morphologischen Veränderungen der Kernstruktur ab, die mit Blastenbildung und nachfolgenden Mitosen abschließen.

Entsprechend der DNS-Synthese ist die Bildung der Blasten nach 72-76 Stunden Inkubation am stärksten ausgeprägt, wobei 70 - 90 % der Gesamtzellzahl der Kultur zu Blasten transformiert wird.

Eine Quantifizierung der Blastenbildung in der Kultur wurde zunächst durch Auszählung von bis zu 1000 Zellen versucht. Sie erwies sich jedoch zu unsicher, da subjektive Einflüsse bei der morphologischen Beurteilung der Zellen sowie die ery- und leukoagglutinierende

Eigenschaft des PHA sich als störend bei der Auszählung erwiesen und zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Die quantitative Messung der DNS-Synthese der kultivierten Lymphozyten mit Hilfe radioaktiv markierter Vorläufer (z. B. Thymidin) hat heute die morphologische Interpretation verdrängt und liefert reproduzierbare Ergebnisse.

Neben der PHA-Stimulation ist die Induktion einer Lymphozytentransformation auch mit einer Reihe viraler, bakterieller, fungaler und anderer Antigene gelungen. Die Transformationsraten sind jedoch deutlich niedriger (5-50 %) als in der PHA-Kultur. Antigene können nur bei den Individuen eine Lymphozytentransformation auslösen, die gegen diese Antigene eine spezifische Immunität entwickelt haben. Die im Vergleich zur PHA-Kultur niedrigeren Transformationsraten werden damit erklärt, daß Antigene lediglich die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten in der Kultur aktivieren. Die Antigenstimulation ist also spezifisch, die PHA induzierte Transformation unspezifisch. Neben PHA wurden eine Reihe anderer unspezifischer Stimulantien beschrieben, wie das Pokeweed-mitogen (PWM), Staphylokokken-Toxin, Streptolysin-S und Antilymphozytenserum.

Der Wirkungsmodus der spezifischen und unspezifischen Lymphozyten-

aktivierung ist noch unklar. T- und B-Lymphozyten tragen an ihrer Oberfläche Rezeptoren mit wahrscheinlich Immunglobulin-Charakter (COOMBS et al., 1969, HELLER et al., 1970). Auf Grund verschiedener Untersuchungen wird angenommen, daß PHA und Antigene durch Anlagerung an Rezeptoren der Lymphozytenoberfläche und Auslösung einer Antigen-Antikörperreaktion die biochemischen und morphologischen Veränderungen hervorrufen, die oben als Lymphozytentransformation beschrieben wurden. Antigene können somit nur mit den Lymphozyten reagieren, die auf Grund einer vorausgegangenen in vivo oder in vitro Sensibilisierung ihnen komplementäre Immunglobulinrezeptoren an ihrer Oberfläche besitzen. PHA dagegen wäre demnach als Universalantigen wirksam (siehe Übersicht CRADDOCK et al., 1971 und 1971 a, ELVES, 1972).

3. Biologische und biochemische Eigenschaften der Immunglobuline

Die Immunglobuline sind die Träger der zum Antigen komplementären Strukturen, der sogenannten Antikörper. Sie kommen im menschlichen Serum in der ß- und Gamma-Globulinfraktion vor, was bereits von TISELIUS und KABAT 1939 nachgewiesen werden konnte. Immunglobuline liegen in einigen strukturell verschiedenen, aber doch nahe verwandten Formen vor. PORTER (1959) sowie EDELMAN und POULIK (1961) gelang erstmals eine Spaltung und Rekombination von Immunglobulinbruchstücken. PORTER (1959) legte auf Grund dieser Versuche eine Modellvorstellung über die Struktur der Immunglobuline vor, die auch heute noch ihre Gültigkeit besitzt.

Jedes Immunglobulinmolekül weißt zwei Arten von Polypeptidketten auf.

1. Schwere Ketten, heavy-chains (H-Ketten) mit einem Molekulargewicht von 50-70 000 und
2. Leichte Ketten, light-chains (L-Ketten) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 23 000.

Jedes Immunglobulin enthält zwei identische schwere und leichte Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die schweren Ketten bestimmen die Klassenspezifität der einzelnen Immunglobuline. 5 Immunglobulinklassen können bis heute unterschie-

den werden: IgG, IgA, IgM, IgE und IgD.

Die leichten Ketten weisen zwei strukturell unterschiedliche Formen auf, die als Typ kappa und als Typ lambda bezeichnet werden. Beide Typen von leichten Ketten kommen in allen 5 Immunglobulinklassen vor. Im einzelnen Immunglobulinmolekül ist dagegen jeweils nur ein Kettentyp nachweisbar.

Durch Papain, Trypsin und Pepsinspaltung des Moleküls werden 2 Bruchstücke gewonnen, die als Fc- und Fab-Fragment bezeichnet werden und unterschiedliche biochemische und biologische Eigenschaften der Immunglobuline beherbergen. Das Fab-Fragment besteht aus einer vollständigen leichten Kette und aus der Hälfte einer schweren Kette. Schwere und leichte Ketten besitzen einen konstanten und einen variablen Teil, wobei letzterer im Fab-Fragment liegt, zur Bindung von Antigen befähigt ist und Antikörperaktivität besitzt. Das Fc-Fragment, das aus dem Rest der H-Ketten besteht, ist der Sitz von klassen- und subklassenspezifischen Antigendeterminanten sowie von genetisch bestimmten Antigengruppen. Es bestimmt die Eigenschaft der Immunglobuline Komplement zu binden und sich an Gewebe zu fixieren, ebenso wie deren Fähigkeit die Plazenta zu passieren.

Die Immunglobuline werden vorwiegend in den Plasmazellen synthe-

tisiert, IgA wahrscheinlich auch in der Mucosa der Schleimhäute. Jede Zelle bildet nur eine Klasse oder Subklasse der schweren Ketten und nur einen Typ der leichten Ketten. Die Syntheserate für IgG beträgt 35, für IgA 25 und für IgM 7 mmg/kg und Tag. IgA und IgM unterliegen einem relativ raschen Abbau und haben eine weitaus kürzere Halbwertszeit als IgG. Der Abbau des IgG wird durch seinen Serumspiegel reguliert. Hohe Serumspiegel bedingen eine Steigerung, niedrigere eine Verminderung der Abbaurate des IgG. Die Verteilung der einzelnen Immunglobulinklassen im Extra- und Intravasalraum ist unterschiedlich. Etwa 45 % des IgG und des IgA sowie 80 % des IgM liegen intravaskulär vor.

IgM stellt entwicklungsgeschichtlich das älteste Immunglobulin dar. Es wird im Verlauf der Antikörperbildung als erstes synthetisiert und bildet auf Grund seiner guten, Komplement fixierenden und opsonierenden Eigenschaften den ersten Schritt bei der Abwehr von bakteriellen Infektionen. IgG dagegen tritt im Rahmen einer Infektion erst relativ spät auf, was zuseiner Bezeichnung als Spätantikörper führte. Es vermag im aggregierten Zustand oder als Antigen-Antikörperkomplex Komplement zu fixieren und zu aktivieren. Es enthält den größten Teil (etwa 80 %) der im Serum des Menschen vorhandenen Antikörper. IgA wird sowohl im Serum als auch im Speichel,

Bronchialsekret, Tränenflüssigkeit und Darmsaft vorgefunden. In den Sekreten liegt es in einer polymeren Form vor. Zwei monomere IgA-Moleküle sind durch ein Polypopeptid, das sogenannte "secretory piece" oder "transport piece", miteinander verbunden. IgA bietet insbesondere auf den Schleimhäuten Schutz vor eindringenden Keimen.

Diese und weitere physikochemische und biologische Eigenschaften der 5 Immunglobulinklassen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. (Lit. siehe Übersicht KABAT, 1971, BARANDUN und MORELL, 1972, HENLEY, 1973). Auf IgE und IgD wurde hier nicht näher eingegangen, da sie im Rahmen meiner Untersuchungen nicht bestimmt wurden.

Tab. 1: Physikochemische und biologische Eigenschaften der fünf Immunglobulinklassen. *

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molekulargewicht	160 000	160 000-370 000	900 000 + Aggregate	150 000	190 000
Leichte Polypeptidketten	κ,γ	κ,γ	κ,γ	κ,γ	κ,γ
Schwere Polypeptidketten	γ	α	μ	δ	ε
Unterklassen	4	2	2	2	-
Genetischer Polymorphismus der schweren Ketten	+	+	-	-	-
Genetischer Polymorphismus der leichten Ketten	+	+	+	+	+
Antikörpereigenschaften	+	+	+	?	+ Reagine
Komplementbindungsfähigkeit	+	-	+	-	-
Plazentapermeabilität	+	-	-	-	-
Auftreten im Rahmen einer Infektion	spät	früh	früh vorwiegend in Sekreten	-	Allergie
Halbwertszeit	24-28 Tg.	5-6 Tg.	5-6 Tg.	2,8 Tg.	2,3 Tg.
Syntheserate mg/kg/Tag	35	25	7	0,4	0,02

* modifiziert nach BARANDUN und MORELL, 1972

4. Problemstellung der Arbeit

Die Bedeutung von Immunmechanismen für die Tumorabwehr wurde in den letzten Jahren zunehmend erkannt (HERSH et al., 1973). Die aktive unspezifische Immuntherapie erwies sich bei Tumoren (MORTON, 1970 und 1971, GUTTERMAN et al., 1972 und 1973, ISRAEL et al., 1972) sowie bei akuten Leukämien der Maus und des Menschen (MATHÉ und POUILLART, 197o, MATHÉ, 1971 und 1973, CROWTHER et al., 1973) mit und ohne Chemotherapie als erfolgsversprechend. Eine Immuntherapie setzt jedoch die umfassende Kontrolle und Kenntnis der immunologischen Abwehrlage der Patienten während des Krankheitsverlaufes mit und ohne diese Therapie voraus (MEISS et al., 1973).

Es ist bekannt, daß alle Chemotherapeutika zu einer mehr oder weniger starken Störung der zellulären und humoralen Immunreaktionen führen. Bei der Behandlung maligner Erkrankungen gelten heute Bestrahlung und Zytostatika als Mittel der Wahl. In den letzten Jahren wurde sogar zunehmend eine intensive Polychemotherapie propagiert (ULTMANN et al., 1971).

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit unter Polychemotherapie das Immunsystem noch aktivierbar ist und somit Immuntherapie und

zytostatische Therapie miteinander zu kombinieren sind. Eine natürliche Immunstimulation stellen die unter Polychemotherapie gehäuft beobachteten bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen dar (HUGHES, 1971, MIRSKY, 1972, SIMONE et al., 1972, GSELL, 1972.

Es schien uns daher von Interesse, an Hand einer Verlaufsbeobachtung die durch Infektionen bedingten funktionellen Veränderungen der Blutlymphozyten bei Leukämie- und Tumorpatienten während der Behandlungszeit zu prüfen, wobei die Lymphozytentransformation unter PHA- Einwirkung in vitro als Parameter der zellulären Immunreaktion und die quantitative Immunglobulinbestimmung als Maß für Veränderungen des humoralen Immunsystems diente.

B. Material und Methodik

1. Krankengut

10 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und 5 mit malignen Tumoren (3 Wilm's Tumoren, 1 Neuroblastom, 1 Morbus Hodgkin) wurden in die Studie einbezogen. Die Klassifizierung der Leukämien erfolgte aufgrund des klinischen Bildes, des Blutbildes und Knochenmarkbefundes sowie zytochemischer Untersuchungen. Bei den Tumoren lagen eindeutige histopathologische Diagnosen vor.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, waren 7 der 10 Kinder mit ALL bei Beginn der Verlaufsbeobachtung 18 - 44 Monate in Remission. 2 Kinder konnten im akuten Stadium der Erkrankung vor Beginn der Therapie untersucht werden, 1 Kind ein Monat nach Beginn der Behandlung. Der Beobachtungszeitraum betrug bei 8 von 10 Kindern 10 Monate, bei 1 Kind 8 Monate, bei 1 weiteren 5 Monate. 1 Kind hatte während des Untersuchungszeitraumes ein Rezidiv, ein weiteres ein ZNS-Rezidiv.

Die Beobachtungsdauer betrug bei den Tumoren 8 - 10 Monate (Tab. 4). Zwei Kinder (Pat. J. M. mit inoperablem Neuroblastom, Pat. T. Th. mit einem inoperablen Rezidiv eines Wilm's Tumors) starben während des Untersuchungszeitraumes. Die übrigen 3 Kinder boten keinen Anhalt für ein Rezidiv. 2 Kinder mit Wilm's Tumor konnten 2 (Pat. Sch. S.) bzw. 3 Monate (Pat. S.V.) nach Absetzen der Therapie weiter beobachtet werden (Tab. 4).

Bei allen Patienten wurden Lymphozytenkulturen, quantitative Immunglobulinbestimmungen, haematologische und laborchemische Untersuchungen in etwa 14-tägigen Abständen während der gesamten Beobachtungszeit durchgeführt und mit den klinischen Befunden verglichen.

2. Therapie während der Beobachtungszeit

a) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Die Behandlung der Leukämie erfolgte während des Beobachtungszeitraumes nach dem in Tab. 2 angegebenen Schema. Es handelt sich um eine zytostatische Kombinationstherapie in Anlehnung an den Therapieplan der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für

Leukämieforschung im Kindesalter e.v., (1972), wobei die Bestrahlung des Schädels zur Verhütung einer Meningose durch intrathekale (i.th.) Gaben von Methotrexat ersetzt wurde.

Vor Beginn meiner Untersuchungen standen 8 der 10 Patienten bereits 1 - 5 Monate unter dieser Intensivtherapie (Tab. 3). 7 der Patienten waren vor Beginn der in Tab. 2 angegebenen Behandlung mit verschiedenen Zytostatika, meist mit einer Monotherapie, behandelt worden.

Eine gelegentlich auftretende Leukopenie (Leukozytengesamtzahl unter 1000) und schwere Infektionen zwangen zu einem kurzfristigen Absetzen oder einer zeitlich begrenzten Reduktion der Zytostatika.

b) Patienten mit malignen Tumoren

Nach Totalextirpation, die bis auf einen Fall möglich war, und Bestrahlung wurden bei den Tumoren folgende Schemata (Tab. 2) zur Therapie verwandt: Für Wilm's Tumoren Cosmegenkuren in 6-wöchentlichen Abständen über eine Woche, zwischen-

zeitlich Vincristin und Endoxan 1 x wöchentlich i.v. Für Neuroblastom: Vincristin und Endoxan wöchentlich i.v. und für Morbus Hodgkin Endoxan, Velbe und Natulan in 6-wöchentlichem Wechsel, wobei Endoxan und Velbe 1 x wöchentlich i.v. und Natulan täglich oral gegeben wurden.

Tab. 2: Behandlungsschema

I. Behandlung der Patienten mit ALL

A. Induktion (4-6 Wochen)

Prednison	2 mg/kg täglich p.o.
Vincristin	0,05-0,08 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.
Methotrexat	0,9 mg/kg 1 x wöchentlich i.th.

B. Erhaltungstherapie

Purinethol	2 mg/kg täglich p.o.
Methotrexat	1,0 mg/kg 1 x wöchentlich p.o.
Endoxan	8 mg/kg 1 x wöchentlich p.o.

C. Reinduktion (für 3 Wochen in 3-monatlichen Abständen)

Prednison	2 mg/kg täglich p.o.
Vincristin	0,05-0,08 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.
Methotrexat	0,9 mg/kg 1 x wöchentlich i.th.

II. Behandlung der Patienten mit malignen Tumoren

A. Bei allen Tumoren

Extirpation und Bestrahlung mit 3000 - 4000 R.

B. Zytostatische Therapie

1. Wilm's Tumoren (2 Jahre)
   a) Actinomycin D 0,015 mg/kg tgl. über 1 Woche in 6-wöchentlichen Abständen.
   b) Vincristin 0,05 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.
      im Wechsel mit
      Endoxan 15 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.

2. Neuroblastome (2 Jahre)
   a) Vincristin 0,05 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.
      im Wechsel mit
   b) Endoxan 15 mg/kg 1 x wöchentlich i.v.

3. M. Hodgkin
   a) Velbe 0,15 mg/kg 1 x wöchentlich i.v. über 6 Wochen
      im Wechsel mit
   b) Natulan 3 mg/kg tgl. oral über 6 Wochen
      im Wechsel mit
   c) Endoxan 15 mg/kg 1 x wöchentlich i.v. über 6 Wochen.

3. Methodik der Phytohämagglutinin-Kultur

Als Maß für die Blastentransformation diente die ^{14}C-Thymidin-Inkorporation in die DNS der stimulierten Lymphozyten. Die Messungen erfolgten mit Hilfe eines Flüssigkeitsscintillationsspektrometers. Die Methode ist so aufgebaut, daß nur das markierte Zellsediment erfaßt wird und die Gesamtkultur gemessen wird. Die Meßwerte liegen daher niedriger als vergleichbare anderer Autoren. Die Durchführung der Kultur erfolgt unter streng sterilen Kautelen.

a) Herstellung der Zellsuspension

10 ml Venenblut werden von unseren Patienten in 10 ml Plastikspritzen nach Zusatz von 500 I.E. Heparin (Liquemin^{R}) entnommen. Nach 2- bis 3-stündiger Spontansedimentation bei 37° C in der aufrecht stehenden Spritze wird das überstehende zellreiche Plasma mit einer gebogenen Kanüle in ein steriles Gefäß überführt. Nach Mischen der Suspension werden die Leukozyten in der Neubauer-Zählkammer gezählt und die relative Lymphozytenzahl mittels eines Differentialausstriches bestimmt. Nach Berechnung des absoluten Lymphozytengehaltes der Suspension wird durch Verdünnung mit autologem Plasma oder Konzentrierung durch Zentrifugieren bei 150 xg die Lymphozytenzahl in der Zellsuspension auf

2000 Lymphozyten/cmm eingestellt.

b) Ansetzen der Kulturen

Der Ansatz der Kulturproben erfolgt in Packard-Schraubenverschlußröhrchen, wobei Medium TC 199 (Difco), auf 37° vorgewärmt als Nährmedium verwandt wird. 2 mml der vorbereiteten Zellsuspension mit 4 x 10^6 Lymphozyten werden mit 8 mml Medium gemischt. 0,1 mml PHA (Difco) werden zu jeweils 10 mml Kulturflüssigkeit (Zellsuspension + Medium) gegeben. Diese PHA-Dosierung erwies sich in früheren Untersuchungen mit verschiedenen PHA-Konzentrationen als optimal, ergab also die jeweils höchste ^{14}C-Thymidin-Inkorporationsrate (PAPPAS, 1971). Sie wurde daher für alle Kulturansätze verwandt.

Nach sterilem Verschluß der Gefäße mittels einer Aluminiumfolie werden die Kulturen im Brutschrank bei 37° C für 72 Stunden inkubiert.

c) Bestimmung der ^{14}C-Thymidin-Inkorporation mittels der Flüssigkeitsszintillationsmessung

90 Minuten vor Beendigung der Kultur werden die Proben vorsichtig geschwenkt und mit 0,5 mml ^{14}C-Thymidin (Fa. NEN) mit einer Aktivi-

tät von 0,5 µ C beschickt. Die Kulturen werden dann für weitere 90 Minuten bei 37°C inkubiert. Zur Beendigung der Kultur wird das Wachstum der Zellen durch Eintauchen in Eiswasser über 10 Minuten und Hinzufügen von 5 ml kaltem Medium TC 199 gestoppt.

Anschließend werden die Proben bei 4°C und 400 xg für 10 Minuten zentrifugiert. Die Kulturflüssigkeit wird bis auf 1 ml abpipettiert und das zurückbleibende Zellsediment aufgewirbelt. Nach tropfenweiser Zugabe von 1 ml 20%iger Trichloressigsäure (TCA) und erneuter Zentrifugation bei 4° C und 1100 xg für 10 Minuten entfernt man den Überstand bis auf 0,5 ml. Das Sediment wird in 5 ml 5%iger TCA-Lösung aufgeschwemmt und durch einen Sartorius-Membranfilter (Porengröße 0,2 µ, Format 25 mm, SM 11307) filtriert. Nach zweimaligem Waschen mit 10 ml 5%iger TCA wird nun der Filter vorsichtig mit einer Pinzette von der Fritte abgehoben, mit der Zellschicht nach oben auf ein Filterpapier gelegt und für 24 Stunden bei 80°C getrocknet. Nach Auflösung in 10 ml Aquasol (Fa. NEN) wird 2 mal in einem automatischen Intertechnique Flüssigkeitsszintillationszähler für 20 Minuten gemessen. Die Impulszahlen werden auf Null-Effekt und Fluoreszenzlösung korrigiert und in Zerfälle pro Minute (dpm) registriert.
Alle Untersuchungen erfolgten in Doppelbestimmungen. Als Kontrollen dienten Kulturansätze von gesunden Probanden und Lymphozytenkulturen ohne Stimulans.

4. Quantitative Immunglobulinbestimmung

Zur quantitativen Bestimmung von IgG, IgA und IgM verwandten wir handelsübliche gebrauchsfertige Antiserum Agargel - Immundiffussionsplatten (Tripartigenplatten der Behring-Werke). Es handelt sich um eine nach MANCINI (1965) modifizierte Methode. Die Platten enthalten eine 2%ige gepufferte Agarose mit einem monospezifischen Antiserum für IgG, IgA und IgM, in die jeweils 12 Löcher mit gleichem Durchmesser gestanzt wurden. Die Vertiefungen werden mit 5 µl Patientenserum gefüllt. Die im Serum befindlichen Antikörper diffundieren radial in die das spezifische Antiserum enthaltende Agarose und bilden einen Praezipitatzylinder, der sich nach beendeter Diffussion (2-3 Tage) nicht mehr vergrößert. Es handelt sich hierbei also um eine Endpunktdiffussion. Die Kreisfläche des entstehenden Praezipitationsringes und damit das Quadrat des Kreisdurchmessers sind der Antikörpermenge im Serum direkt proportional.

2 - 4 ml Venenblut wurden unter sterilen Bedingungen bei den einzelnen Patienten entnommen. Nach Zentrifugieren mit 1500 xg wurde das Serum mit einer Pipette abgehoben, in ein luftdicht verschlossenes Reagenzglas gegeben und bis zur weiteren Verwendung bei - 20° C eingefroren. Nach Auftauen bei Zimmertemperatur wurden jeweils 5 µl Serum für IgG 1/10 verdünnt, für IgA und IgM unverdünnt mit Hilfe

einer Hamilton-Microliterspritze in die vorgestanzten Löcher aufgetragen. Bei jeder Platte wurden Standartsera (IgG, IgA, IgM-Standartserum I - III Behring-Werke) mit bekannter Antikörpermenge in drei Verdünnungsstufen sowie ein Kontrollserum (gepooltes Serum von fünf gesunden erwachsenen Spendern) mitbestimmt. Nach 90 Stunden Diffussionszeit wurden die Durchmesser der Praezipitatringe mittels einer Meßlupe mit $^1/_{10}$ Millimeterskala abgelesen. Um Parallaxenfehler zu vermeiden, wurde die Lupe auf die Unterseite des Plattenbodens aufgesetzt und das Auge so dicht wie möglich an die Lupenlinse herangeführt. Die Durchmesser wurden quadriert und auf Grund der vorgegebenen Standartkonzentrationen eine Eichgerade erstellt. Auf der Abszisse wurden die Werte der Durchmesser in mm^2 und auf der Ordinate die Standartkonzentrationen in mg% aufgetragen. Die Platten wurden nur dann ausgewertet, wenn der Schnittpunkt der Eichgeraden mit der Abszisse bei $11 \pm 2{,}5$ mm lag. Über die Bezugskurve wurden die Immunglobulinkonzentrationen der Patientensera auf Grund der erhaltenen Werte der quadrierten Durchmesser der Praezipitate ermittelt.

Lagen die Praezipitatdurchmesser außerhalb des durch die Standartsera vorgegebenen Meßbereichs, so wurden die Patientensera mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechend verdünnt.

C. Ergebnisse

1. Art und Anzahl der Infektionen

a) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Wie aus der Tab. 5 ersichtlich, boten alle Leukämiepatienten mehr oder weniger schwere Infektionen unter der Behandlung. 3 - 7 Infektionsperioden waren bei einer Beobachtungsdauer von 10 Monaten, zu beobachten, insgesamt 51 Infektionen (Tab. 6). Eitrige Infektionen wie Angina, Sinusitis, Otitis und Pyodermien waren relativ häufig (19 von 51 Infektionsperioden). Die Sinusitiden erforderten oft eine über Wochen gehende intensive Therapie mit Antibiotika und zeigten typische Allgemeinsymptome wie Inappetenz und Leistungsabfall. Angina und Pyodermien waren durch Antibiotika gut zu beeinflussen. Die ulcerösen Stomatitiden waren meist bakteriell superinfiziert. Sie traten gehäuft nach intrathekaler Gabe von Methotrexat auf. Bei den Enteritiden (5 von 51) sahen wir nie sehr schwere Krankheitsverläufe. Die Symptomatik klang meist nach diätetischer Behandlung ab.

Als fieberhaften Infekt bezeichneten wir Temperaturen über 38° C ohne sonstige nachweisbare Symptome einer Infektion. Als Infekt der oberen und unteren Luftwege benannten wir das gleichzeitige Auftreten einer Rhinitis, Pharyngitis und Bronchitis.

Bei den Pneumonien handelte es sich zweimal um eine Segment- und einmal um eine Bronchopneumonie, die mit einem relativ schweren Krankheitsbild einhergingen, aber ohne Komplikationen abheilten. Masern und Varizellen zeigten keine atypischen oder besonders schweren Krankheitsverläufe. Der Herpes zoster trat in beiden beobachteten Fällen im Thorakalbereich auf. Der Herpes simplex war bei 1 Kind (Pat. B. A.) sehr ausgeprägt.
Unter Pneumonien, Masern, Varizellen und Herpes zoster wurde je nach Leukozytengesamtzahl die zytostatische Therapie für etwa 8 Tage abgesetzt oder nur reduziert, wobei meist auf die tägliche Gabe von Purinethol verzichtet wurde. Die Pneumonie-Patienten erhielten zu Beginn der Erkrankung Gamma-Venin 3 mml/kg und Tag intravenös.

Die Gesamtleukozyten- und -lymphozytenzahl war mit Werten um 2500-3500 pro cmm bzw. 300-1000 pro cmm erniedrigt. Der Herpes zoster trat bei 1 Kind (Pat. L.A.) nach einer über 3 Wochen dauernden ausgeprägten Leuko- und Lymphopenie (Leukozytengesamtzahl

unter 500 pro cmm) auf.

b) Patienten mit malignen Tumoren

Bei den Tumorpatienten waren gehäufte Infektionen bis auf einen Fall (Pat. T. Th.) nicht festzustellen, bei dem, insbesondere nach Cosmegenkuren, neben Übelkeit und Haarausfall eitrige Infektionen und Enteritiden auftraten.

2. Die Lymphocytentransformation gemessen an der ^{14}C-Thymidin-Inkorporation.

a) Kontrollen

Die Werte der gesunden Kontrollpersonen lagen im Bereich der Erwachsenen-Gruppe (2300 - 7200 dpm) im Mittel bei 4100 dpm nach 72-stündiger Inkubation. Alle Leerversuche (Lymphozytenkulturen ohne Stimulans) zeigten nur eine geringe ^{14}C-Thymidin-Inkorporation, die 500 dpm nicht überschritt (Abb. 1).

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Insgesamt wurden 179 Lymphozytenkulturen durchgeführt. Bei allen Kindern mit ALL in Remission unter der angegebenen Therapie, war die ^{14}C-Thymidin-Inkorporation der kultivierten Blutlymphozyten

unter Einwirkung von PHA deutlich vermindert. (Abb. 1). Unter eitrigen Infektionen (Tab. 6) kam es trotz Weiterbehandlung zu einer Normalisierung der ^{14}C-Thymidin-Inkorporation in vitro unter PHA-Einwirkung (Abb. 1 und 2). Auffallend war, daß bei schweren Virusinfektionen (Tab. 6) ebenfalls eine vorübergehende Normalisierung der Lymphozytentransformation auftrat, aber erst in der abklingenden Phase der Infektion (Abb. 1 und 2). Zwei Kinder (Pat. D.B. und H.St.) zeigten eine normale ^{14}C-Thymidin-Inkorporation, ohne daß klinische Anzeichen einer Infektion bestanden (Abb. 1). Eins dieser Kinder (Pat. D.B.) hatte während des Beobachtungszeitraumes ein Knochenmarksrezidiv. In drei weiteren Fällen (2 Kinder vor Beginn der Behandlung: Pat. B.A. und A.K., 1 Kind mit ZNS-Rezidiv: Pat. J. A.) wurde während des akuten Stadiums der Erkrankung eine normale bzw. erniedrigte Lymphozytentransformation beobachtet (Abb. 1).

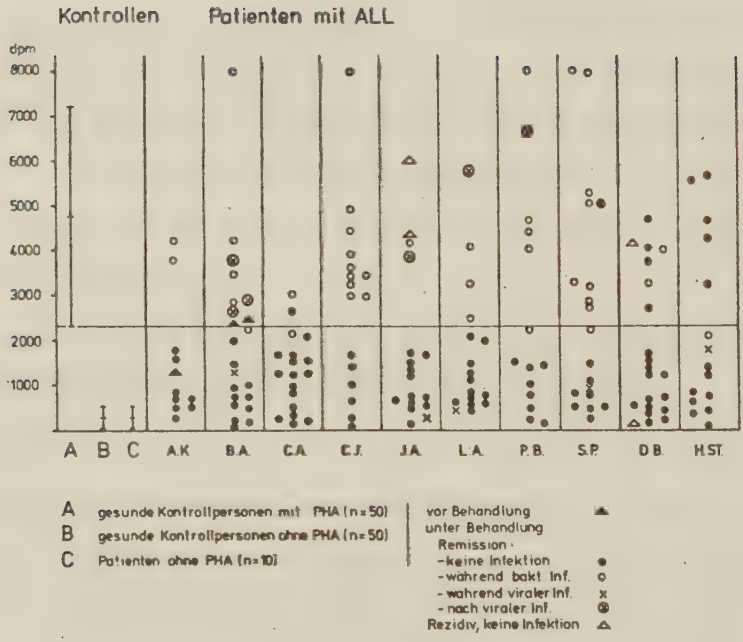


Abb. 1: Zusammenfassende Darstellung aller Lymphozytenkulturen bei 10 Kindern mit ALL unter cytostatischer Erhaltungstherapie. Angegeben sind die ^{14}C-Thymidin-Inkorporationswerte in dpm/Kultur unter PHA-Einwirkung nach 72 Stunden Inkubation. Jedes Symbol entspricht einer Kultur.

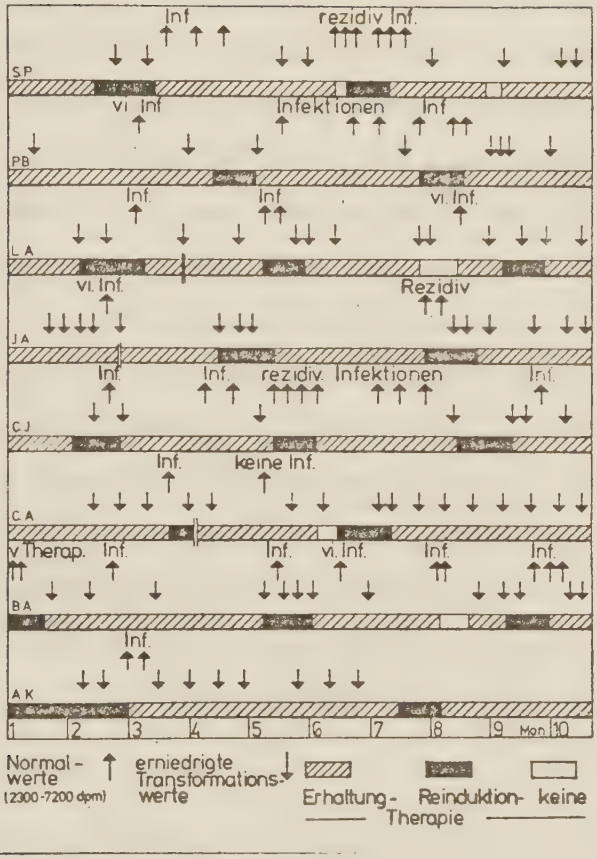


Abb. 2: Veränderungen der Lymphozytentransformation während der Verlaufsbeobachtung in Abhängigkeit von Infektionen bei 8 Kindern mit ALL unter Erhaltungstherapie.

c) Patienten mit malignen Tumoren

4 der Tumorpatienten (3 Wilm's Tumoren und der Hodgkin-Patient) zeigten unter der Behandlung überwiegend erniedrigte ^{14}C-Thymidin-Inkorporationswerte (Abb. 3). Bei dem Hodgkin-Patienten war vor der operativen und radiologischen Therapie die Lymphozytentransformation normal. Das Kind mit dem inoperablen Neuroblastom zeigte unterschiedliche Werte, die keine eindeutige Zuordnung erkennen liessen. Bei 1 Kind mit Wilm's Tumor (Pat. Sch.M.) blieb die Lymphozytentransformationsrate 2 Monate nach Absetzen der zytostatischen Therapie erniedrigt, ein weiteres (Pat. S.V.) zeigte nach Absetzen der Therapie über 3 Monate eine normale Thymidin-Inkorporation (Abb. 3). Unter Infektionen, die bei den Tumorpatienten wesentlich seltener auftraten, waren teils erniedrigte, teils erhöhte Werte zu verzeichnen.

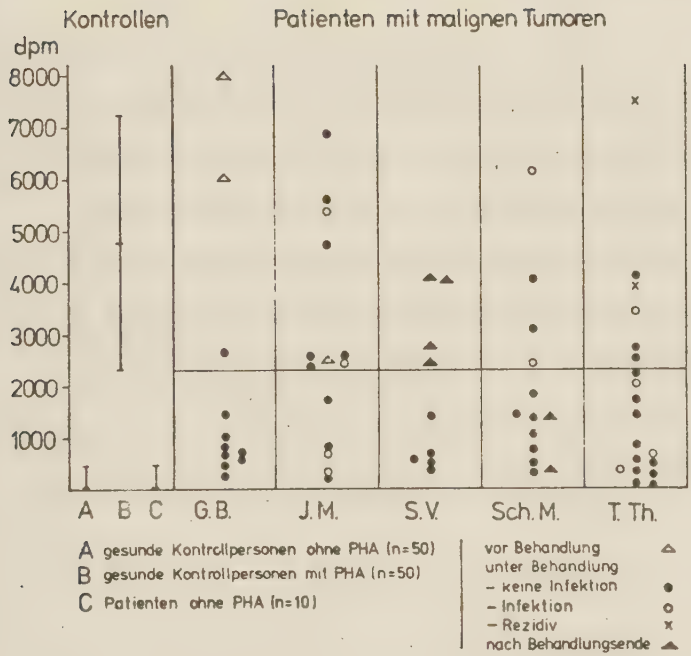


Abb. 3: Zusammenfassende Darstellung aller Lymphozytenkulturen bei 5 Kindern mit malignen Tumoren unter cytostatischer Therapie. Angegeben sind die ^{14}C-Thymidin-Inkorporationswerte in dpm/Kultur unter PHA-Einwirkung nach 72 Stunden Inkubation. Jedes Symbol entspricht einer Kultur.

d) Korrelation zu Therapiephase, Leukozytenwerten und Remissionsdauer

Lymphozytengesamtzahl und PHA-Transformation zeigten nur bei Werten unter 500 cmm eine gewisse Korrelation. Eine Therapieunterbrechung oder Reduzierung für 1 - 2 Wochen wegen drohender Knochenmarksaplasie oder schweren Infektionen hatte keinen sicheren Einfluß auf die Lymphozytentransformationswerte während der Verlaufsbeobachtung (Abb. 2). Ebenso fanden sich keine von der jeweiligen Therapiephase oder der Dauer der Remission der einzelnen Patienten abhängigen Veränderungen der ^{14}C-Thymidin-Inkorporationswerte.

3. Quantitative Immunglobulinbestimmungen

a) Auswertung der Ergebnisse

Bei der Auswertung der Immunglobulinbestimmungen bezogen wir uns auf die Alters- und Geschlechtsnorm des jeweiligen Patienten. Da keine ausreichende große eigene Kontrollgruppe für die einzelnen Altersstufen vorlag, benutzten wir in der Literatur (BERG und JOHANSSON, 1969) angegebene Normwerte, die in etwa unseren eigenen,

bisher gewonnenen Normwerten entsprachen.

Da eine statistische Auswertung nicht möglich war, erfolgte die Beurteilung der errechneten Mittelwerte nach den im folgend genannten Kriterien, wobei einerseits der von der Herstellerfirma angegebene Vertrauensbereich der Methode von $\pm$ 15 % und andererseits die durchschnittliche Standartabweichung des Mittelwertes der in der Literatur angegebenen Kontrollen von $\pm$ 30 % berücksichtigt wurden. Als erhöht oder erniedrigt wurden die Mittelwerte der Patienten bewertet, die 30 % ober- oder unterhalb der Mittelwerte der Kontrollen lagen. Alle anderen Werte wurden als normal bezeichnet.

Beim Vergleich der während der Verlaufsbeobachtung ermittelten Einzelwerten mit dem klinischen Status der Patienten stellte sich heraus, daß eine Abhängigkeit der Immunglobulinkonzentrationen von jeweils bestehenden Infektionen zu verzeichnen war, es sich also um eine gruppierte Stichprobe handelte. Es wurden daher neben dem Mittelwert aller Einzelwerte pro Patient (MN), die Mittelwerte der Serumkonzentrationen ohne Infektion (MO), mit Infektionen (MI) und der Werte errechnet, die unter Infektion erhöht waren (ME).

Die Mittelwerte ohne Infektion wurden mit den Mittelwerten unter Infektion und den Mittelwerten der unter Infektion erhöhten Werte verglichen und mit Hilfe des Student-Test auf die Signifikanz ihrer Unterschiede geprüft. Nach Berechnung der Standartabweichung der Differenz der beiden Mittelwerte (SD) diente als Prüfquotient $\frac{d}{sd} = tv$, wobei d die Differenz der beiden zu vergleichenden Mittelwerte darstellte. Als Signifikanzschranke galt $tv = \alpha = p$. $p = < 0{,}01$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

Für die Kontrollsera der einzelnen Immunglobulinklassen wurde der Variationsquotient berechnet und damit die Fehlerbreite unserer Methode abgeschätzt.

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Im Verlauf der Beobachtung konnten wir bei den einzelnen Patienten und in den jeweiligen Immunglobulinklassen recht unterschiedliche Werte feststellen. Normale, subnormale, erniedrigte und erhöhte Serumkonzentrationen waren zu beobachten (Abb. 4-6).

aa) Vergleich der Einzelwerte

Die Einzelwerte der Patienten wurden aufgrund der vorgenannten

Kriterien insgesamt, unter und ohne Infektion miteinander verglichen (Tab. 7 und 8).

1. IgG

191 Bestimmungen wurden durchgeführt, davon zeigten 52,3 % normale, 27,2 % erhöhte und 20,4 % erniedrigte Serumkonzentrationen. Unter Infektion waren 55,8 % der Werte erhöht und 7,8%

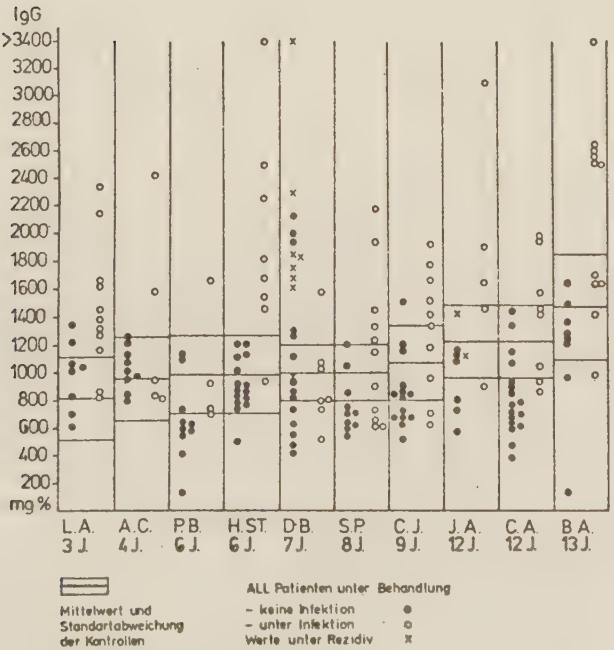


Abb. 4: Ergebnisse der quantitativen IgG-Bestimmungen bei 10 Patienten mit ALL unter Erhaltungstherapie. Gegenüberstellung der Einzelwerte ohne und unter Infektionen.

erniedrigt, ohne Infektion dagegen 7,8 % erhöht und 29 % erniedrigt. Normal waren 36,3 % der Werte unter Infektion und 63,1 % der Werte ohne Infektion.

2. IgM

191 Bestimmungen lagen vor. Bei 29,3 % fand sich ein nor-

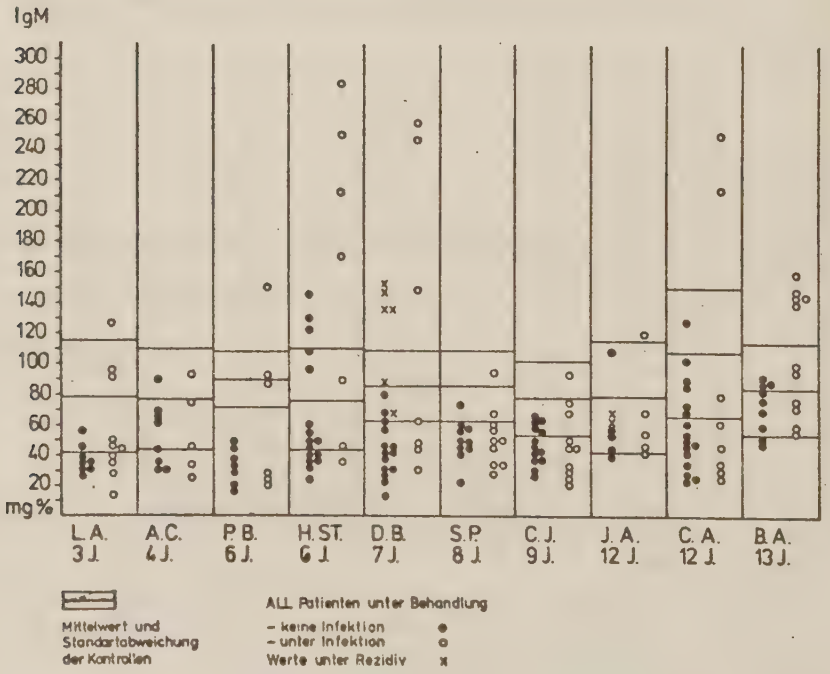


Abb. 5: Ergebnisse der quantitativen IgM-Bestimmungen bei 10 Patienten mit ALL unter Erhaltungstherapie. Gegenüberstellung der Einzelwerte ohne und unter Infektionen.

maler, bei 11,5 % ein erhöhter und bei 58,6 ein erniedrigter Serumwert. Unter Infektion waren 24,6 % der Werte erhöht, ohne Infektion dagegen 2,6 %. Die übrigen Werte zeigten keine deutlichen Unterschiede.

3. IgA

Von 187 Serumkonzentrationen waren 43,3 % normal, 18,2 %

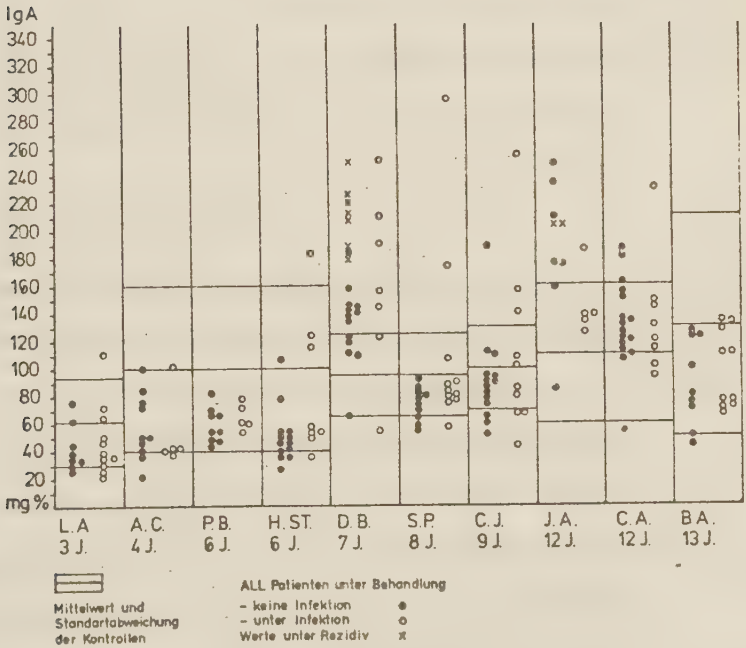


Abb. 6: Ergebnisse der quantitativen IgA-Bestimmungen bei 10 Patienten mit ALL unter Erhaltungstherapie. Gegenüberstellung der Einzelwerte ohne und unter Infektion.

erhöht und 38,5 % erniedrigt. Die Werte unter Infektion und ohne Infektion zeigten eine in etwa gleiche prozentuale Verteilung (Tab. 7).

Insbesondere wurde also für IgG eine Veränderung der Serumkonzentration im Bezug auf Infektionen festgestellt. Für IgM war sie weniger ausgeprägt und für IgA hier nicht nachweisbar. Bei der Beurteilung der IgA-Werte muß allerdings berücksichtigt werden, daß 2 Patienten während der gesamten Beobachtungszeit auch ohne Infektionen erhöhte IgA-Serumkonzentrationen boten.

Bezogen auf die Infektionsperioden fanden sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Beurteilung der Einzelwerte (Tab. 6). Bei 51 Infektionen war IgG 30 mal, IgM 13 mal und IgA 8 mal erhöht. Erhöhte IgG-Konzentrationen waren insbesondere bei eitrigen Infektionen wie Sinusitis, Angina, Pyodermie und schweren Krankheitsbildern wie Herpes zoster und Pneumonie zu verzeichnen (Tab. 6). Bei den Letztgenannten waren die Serumkonzentrationen 4 - 6 Wochen nach Ausbruch der Infektion noch über die Norm vermehrt (Abb. 8, Seite). Insgesamt war bei 15 von 19 bakteriellen Infektionen (78,9 %), bei

5 von 7 viralen Infektionen (71,4 %) und bei 10 der 25 übrigen Infektionen (40 %) eine IgG-Erhöhung festzustellen. Rund 50 % der IgG-Erhöhungen (15 von 30) entfielen also auf bakterielle Infektionen.

IgM zeigte vorwiegend bei schweren Infektionen erhöhte Serumwerte, meist für 1 - 2 Wochen (Tab. 6). Für IgA waren nur vereinzelt erhöhte Konzentrationen zu beobachten, wobei 5 der 8 erhöhten Werte unter bakteriellen Infektionen festgestellt wurden (Tab. 6).

bb) Vergleich der Mittelwerte

In den Tab. 9 - 11 sind die Mittelwerte und Standartabweichungen aller Werte, der Werte ohne und mit Infektion (MO u. MI) sowie der Werte, die unter Infektion erhöht waren, (ME), für jeden einzelnen Patienten zusammengestellt. Da sich eine Abhängigkeit der Immunglobulinkonzentration vom klinischen Status der Patienten ergab, wurden zur Beurteilung der durch die Zytostatika bedingten Veränderungen lediglich die Mittelwerte ohne Infektionen (MO) herangezogen. Im Bezug auf die Normwerte waren diese für IgG 8 mal normal, 2 mal erniedrigt, für IgM 3 mal normal und 7 mal er-

niedrigt und für IgA 4 mal normal und 4 mal erniedrigt. 2 Patienten boten für IgA einen erhöhten Mittelwert (Tab.12).

Beim Vergleich der Mittelwerte mit und ohne Infektion für IgG und IgM fand sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied (Tab. 13 und 14). Verglich man die beiden Mittelwerte mit den Normwerten, so zeigten sich doch Unterschiede entsprechend den Ergebnissen bei der Beurteilung der Einzelwerte. Unter Infektion waren für IgG alle 10 Mittelwerte normal bis erhöht, erniedrigt keiner, ohne Infektion 8 normal und 2 erniedrigt. Für IgM fanden sich unter Infektion 5 normal bis erhöhte Werte und 5 erniedrigte Werte, ohne Infektion 3 normal bis erhöhte und 7 erniedrigte Mittelwerte (Tab. 12). Da die Mittelwerte unter und ohne Infektion für IgA nicht wesentlich differierten, wurde eine Signifikanzprüfung nicht durchgeführt (Tab. 10).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei unseren Patienten die langdauernde zytostatische Therapie vorwiegend zu einer IgM- und IgA-Erniedrigung führte, während IgG nur geringe Veränderungen zeigte.

6 Kinder boten für IgG, und 3 für IgM eine genügend große Anzahl an unter Infektion erhöhten Serumwerten, so daß ein Mittelwert gebildet wurde und dieser mit dem Mittelwert ohne Infektion verglichen wurde. Für IgG fand sich 5 mal ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte ($p = < 0,01 - 0,0025$ (Tab. 13). IgM war bei allen 3 Patienten signifikant erhöht ($p = < 0,01 - 0,005$) (Tab. 14). 2 Patienten hatten während der Verlaufsbeobachtung lediglich jeweils 2 mal erhöhte IgG und IgM-Werte unter Infektionen, so daß sie nicht in die Signifikantsprüfung einbezogen werden konnten. Diese Werte lagen jedoch deutlich über dem Mittelwert ohne Infektion.

cc) Ausmaß und Art des Immunglobulinanstiegs unter Infektionen

Bei den vorgenannten Ergebnissen wurde jeweils nur die Erhöhung der Immunglobulinkonzentration über 30 % der Normwerte berücksichtigt. Bei einzelnen Infektionen war jedoch auch ein Anstieg der Serumkonzentration von erniedrigten zu normalen Werten zu beobachten. Dies traf insbesondere für IgA zu.

In der Tab. 15 wurden die Werte vor Infektion und der

Höchstwert unter Infektion miteinander verglichen und als Maß für die Immunglobulinerhöhung der Anstieg der Serumwerte in Prozent des Ausgangswertes berechnet. Die scheinbare Diskrepanz in der Anzahl der Erhöhungen bezogen auf die Tab. 6 ist damit zu erklären, daß einmal der Immunglobulinanstieg von erniedrigten zu normalen Werten berücksichtigt wurde. Andererseits boten mehrere Patienten rezidivierende Infektionen, so daß über mehrere Wochen erhöhte Serumkonzentrationen bestanden und somit die Werte vor und unter Infektion nicht zu vergleichen waren.

Wie aus der Tab. 15 ersichtlich, war ein Anstieg der Immunglobulinkonzentrationen sowohl nach erniedrigten als auch nach normalen Serumwerten bei allen 3 Immunglobulinklassen zu verzeichnen. 7 mal fand sich für IgG ein Anstieg von erniedrigten zu erhöhten, 2 mal von erniedrigten zu normalen, 10 mal von normalen zu erhöhten Serumkonzentrationen, für IgM 6 mal von erniedrigt zu erhöht, 4 mal von erniedrigt zu normal und in keinem Fall eine Veränderung von normalen zu erhöhten Serumwerten. Für IgA waren erhöhte Werte 2 mal nach erniedrigten und 5 mal nach normalen Werten festzustellen. 5 mal waren normale Werte nach einer vorausgegangenen Immunglobulinerniedrigung zu beobachten (Tab. 16).

Das Ausmaß der Immunglobulinerhöhung bezogen auf die Werte vor Infektion war je nach Art und Schweregrad der Infektion unterschiedlich. Bei einzelnen Infektionen war ein Anstieg aller drei Immunglobulinklassen in etwa gleichem Maße zu verzeichnen. Die Erhöhung der Serumkonzentrationen vom Ausgangswert war bei schweren Infektionen wie Pneumonie, Varizellen und Herpes zoster am stärksten ausgeprägt (Tab. 15).

c) Patienten mit malignen Tumoren

Auch hier war eine einheitliche Aussage über die Veränderung der einzelnen Immunglobulinklassen unter zytostatischer Therapie nicht möglich (Abb. 7). Da nur selten Infektionen und infektionsbedingte Veränderungen der Immunglobulinkonzentrationen zu beobachten war, wurde eine Korrektur des Mittelwertes und eine Aufschlüsselung der Einzelwerte nicht durchgeführt. Die Tab. 17 zeigt die Mittelwerte und Standartabweichungen der Immunglobulinbestimmungen bei den einzelnen Patienten. 2 Patienten mit Wilm's Tumor (Pat. S.V. und Sch.M.) hatten auffallend hohe IgG-Werte während der gesamten Verlaufsbeobachtung. Der Hodgkin-Patient bot sowohl erhöhte IgG- als auch IgA-Werte.

Auffallend niedrige Immunglobulinkonzentrationen in allen drei Klassen hatte der Patient mit Wilm's Tumor, der ein inoperables Rezidiv entwickelte (T. Th.) Zwei weitere Patienten zeigten eine IgM-Erniedrigung. Eine IgA-Erniedrigung trat dagegen nur bei einem Patienten auf.

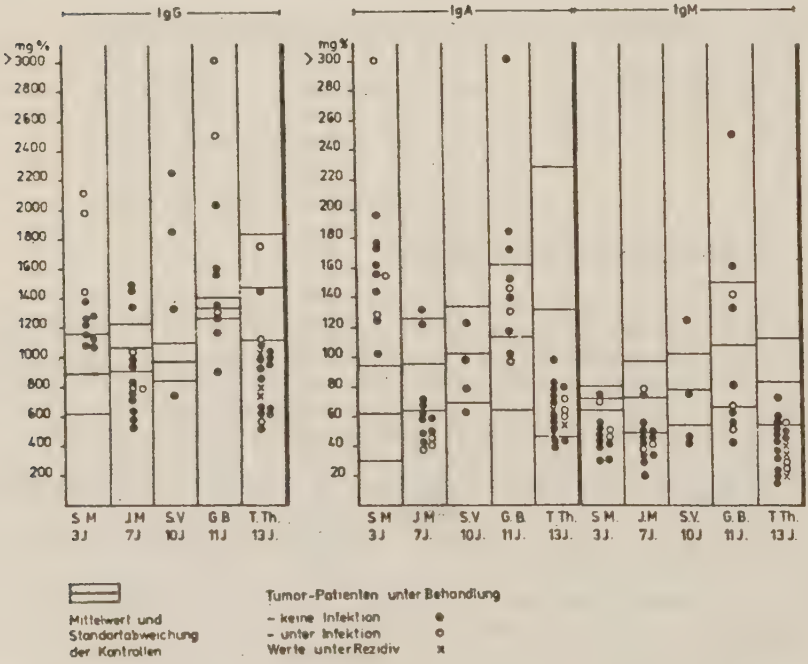


Abb. 7: Ergebnisse der quantitativen IgG-, IgA- und IgM-Bestimmungen bei 5 Patienten mit malignen Tumoren unter cytostatischer Therapie. Jedes Symbol entspricht der Serumkonzentration eines Einzelwertes in mg%.

Sowohl bei den Tumor- als auch bei den Leukämiepatienten bestand keine Abhängigkeit der Immunglobulinkonzentration im Serum von der jeweiligen Therapiephase.

d) Variationskoeffizient

Der an Hand der Kontrollsera ermittelte Variationskoeffizient betrug bei 191 Bestimmungen für IgG $\pm$ 10,7 %, bei ebenfalls 191 Bestimmungen für IgM $\pm$ 10,4 % und bei 187 Bestimmungen für IgA $\pm$ 10,8 %. Er lag damit unter dem von der Herstellungsfirma angegebenen Wert von $\pm$ 15 %. Bei 21 Sera wurden außerdem Doppelbestimmungen ausgeführt, die eine Schwankung des Einzelwertes von $\pm$ 11,2 % ergaben.

D. Diskussion

1. IMMUNREAKTIONEN BEI SOLIDEN TUMOREN UND AKUTER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE

a) Solide Tumoren

Tumorspezifische Antigene wurden bei einer Reihe menschlicher Tumoren einschließlich der akuten Leukämie nachgewiesen (DORÉ et al., 1967, HELLSTRÖM et al., 1971, MORTON, 1971, HERSH et al., 1973 und BAKER et al., 1973). Es handelt sich dabei um "Neoantigene", d. h. Antigene, die auf den normalen Zelloberflächen des Organismus nicht vorhanden sind. Diese bedingen immunologische Reaktionen, wie sie ähnlich bei der Transplantatabstoßung zu beobachten sind (HERSH et al., 1973). Einerseits kommt es zur Bildung von spezifisch sensibiliserten Lymphozyten, die gegen Tumorzellen in vitro zytotoxisch reagieren. Andererseits wurden im Serum von Patienten mit verschiedenartigen Tumoren Faktoren festgestellt, die die zytotoxische Reaktion blockieren. Antikörper,

Antigen-Antikörperkomplexe und freies Tumorantigen werden als blockierende Serumfaktoren diskutiert (HELLSTRÖM et al., 1970, HELLSTRÖM et al., 1971, SJÖGREN, 1973). Bei Reduktion oder Eliminierung der zytotoxisch wirksamen Lymphozyten (T-Lymphozyten) durch immunsuppressive Maßnahmen oder bei angeborenen Immundefekten wurde gehäufte Tumorentstehung beobachtet (MORTON, 1971, WALDMANN, 1972, HOOVER et al., 1973, HERSH et al., 1973, LAROYE, 1973). Die Eliminierung der blockierenden Serumfaktoren durch Plasmapherese dagegen verhinderte die Tumorimplantation und bedingte Regression des Tumors beim Tier (SJÖGREN, 1973). Entscheidend für die Abwehr und Vernichtung onkogener Zellen scheint daher die durch spezifisch sensibilisierte Lymphozyten vermittelte zytotoxische Reaktion.

b) Akute lymphatische Leukämie

Bei der akuten Leukämie des Menschen befinden sich die Untersuchungen über die immunologischen Reaktionen noch im Anfangsstadium. Über den Nachweis von h u m o r a l e n A n t i k ö r p e r n bei ALL-Patienten liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. DORÉ et al (1967), YOSHIDA und IMAI (1970) sowie BIAS et al. (1972) konnten bei unterschiedlichen Untersuchungstechniken humorale Antikörper gegen menschliche Leukämiezellen wahrscheinlich machen. Dem wieder-

sprechen die Untersuchungen von HERBERMAN et al. (1973), die, bei Leukämiepatienten nachgewiesene zytotoxische Antikörper, auch bei normalen Kontrollpersonen, zum Teil in wesentlich höheren Titern, feststellen konnten. GUTTERMAN et al. (1972, 1973 a) berichteten, daß die Blasten von 5 von 15 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie Immunglobuline, vorwiegend IgG an ihrer Oberfläche aufwiesen. Für 10 Patienten mit ALL traf dies jedoch nicht zu.

Auf z e l l v e r m i t t e l t e I m m u n r e a k t i o n e n weisen die positiven Hautteste mit autologen Membranpräparationen sowie die in vitro Untersuchungen mit dem Lymphozytenzytotoxizitätstest und die Stimulierbarkeit von Lymphozyten bei Leukämiepatienten in Remission durch autologe- oder allogene Blasten hin (POWLES et al., 1971, OREN et al., 1971, LEBENTHAL et al., 1972, GUTTERMAN et al., 1972, HERBERMAN et al., 1973, LANCET 1973, GUTTERMAN et al., 1973). Bei einer vergleichenden Untersuchung mit diesen 3 Methoden konnte die Arbeitsgruppe von HERBERMAN (1973) zeigen, daß der Hauttest am ehesten mit dem Krankheitsverlauf korrelierte. Negative Hautteste fanden sich bei einem Großteil der Patienten im akuten Stadium der Erkrankung und während des Rezidivs, positive im Stadium der Remission.

Einerseits spricht dies für die Ausbildung einer zellulären Überempfindlichkeit bei Patienten mit ALL in Remission (LANCET, 1973). Andererseits lassen die positiven Hautreaktionen die Vermutung zu, daß zelluläre Immunmechanismen und Chemotherapie bei der Erhaltung der Remission sich ergänzen können und nicht gegenseitig ausschließen (GUTTERMAN et al., 1972).

2. INFEKTIONEN UNTER ZYTOSTATISCHER THERAPIE

Unsere eigenen klinischen Beobachtungen und die Mitteilungen mehrerer Autoren (SIMONE et al., 1972, MIRSKY et al., 1972) zeigen, daß unter intensiver Polychemotherapie, insbesondere bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, gehäuft bakterielle, virale und fungale Infektionen auftreten. Einige unserer Leukämiepatienten hatten über einen Zeitraum von fast 2 Monaten rezidivierende Infektionen, wobei die Art der Infektion wechselte. Die Inscidenz einer Infektionsperiode betrug 72,8 Tage bezogen auf die Beobachtungszeit aller Patienten. Eitrige Infektionen beobachteten wir bei 37 %, virale Infektionen bei 13,7 % und sonstige Infektionen, die nicht näher klassifiziert werden konnten bei 49 % aller Infektionen. Unter den Letztgenannten waren Enteritiden, Infekte

der unteren und oberen Luftwege sowie Candidiasis der Schleimhäute relativ häufig.

Bei den von uns beobachteten viralen Infektionen kann auf Grund der eindeutigen klinischen Krankheitsbilder auf ihre Erreger zurückgeschlossen werden. Auf die Zunahme viraler Infektionen unter Polychemotherapie haben insbesondere SIMONE et al. (1972) hingewiesen.

Als bakterielle Erreger der von uns während der Verlaufsbeobachtung festgestellten eitrigen Infektionen (Furunkolose, Angina, Sinusitis, Pneumonie) werden bei Patienten ohne maligne Erkrankungen in erster Linie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Hämophilus influenzae vorgefunden. Eine Keimbestimmung wurde von uns nicht durchgeführt. Hinweise über die Art der Erreger, die für bakterielle Infektionen bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie unter zytostatischer Therapie verantwortlich sind, liefern die Ergebnisse mehrerer Autoren (HERSH et al., 1965, FREI et al., 1965, VIOLA, 1967, BODEY und HERSH, 1969, HUGHES, 1971, GSELL, 1972), die die Todesursache für Patienten mit ALL im Verlaufe mehrerer Jahre untersuchten. So starben nach Untersuchungen von HUGHES (1971) 89 von 199 seiner

ALL-Patienten an Infektionen in den Jahren 1962-1969. Als Erreger konnten am häufigsten Pseudomonas aeruginosa, Esch. coli und Staph. aureus sowie Candida albicans nachgewiesen werden. Gleich häufig fanden sich bei anderen Autoren neben diesen Keimen Klebsiella aerobacter und Proteus mirabilis, seltener andere sonst apathogene Keime.

Das vermehrte Auftreten von Infektionen mit Keimen, die normalerweise auf Schleimhäuten und in der Darmflora vorkommen, wird auf die gehäufte Anwendung von Antibiotika bei diesen Patienten und die darauf beruhende Störung der normalen bakteriellen Flora auf den Schleimhäuten zurückgeführt. Dies mag insbesondere für Candida albicans zutreffen. So konnten SIMONE et al. (1972) und MIRSKY et al. (1972) in ihren Untersuchungen eine Zunahme der Candidiasis bei gleichbleibender Häufigkeit der bakteriellen Infektionen verzeichnen. Die Häufung von Infektionen mit sonst apathogenen Darmkeimen kann außerdem auf die toxische Wirkung einiger Zytostatika zurückgeführt werden, die zu Ulcerationen auf den Schleimhäuten führen und damit den Erregern den Eintritt in den Organismus erleichtern (BODEY et al., 1969). Auf Grund eines möglichen Erregerwechsels unter Chemotherapie, ist eine sichere Aussage über die

Art der Erreger bei den eitrigen Infektionen unserer Patienten nicht möglich.

Für das gehäufte Auftreten von Infektionen unter Polychemotherapie wurde weniger die durch sie bedingte zelluläre und humorale Immuninsuffizienz als vielmehr die deutliche Erniedrigung der absoluten Granulocytenzahl im peripheren Blut verantwortlich gemacht (BODEY et al., 1969, KORNHUBER, 1970, HUGHES, 1971). BODEY et al. fanden 40 Infektionsperioden für 1000 Beobachtungstage bei einer Gesamtgranulocytenzahl unter 100 pro cmm verglichen mit nur 6 Infektionsperioden bei Granulozytenzahlen über 1000 pro cmm. Schwere Infektionen wurden insbesondere nach einer Erniedrigung der Gesamtgranulocytenzahl unter 100 pro cmm festgestellt. Stieg die Granulozytenzahl unter Infektion nicht über 1000 pro cmm, so kam es in 59 % der Fälle zu septischen Krankheitsbildern, bei einem Anstieg über 1000 pro cmm nur in 27 % der Infektionen. Andere Autoren fanden unter Chemotherapie eine verminderte Phagocytosefähigkeit der Granulozyten (BODEY et al., 1969), eine fehlende Mobilisation aus dem Knochenmark (SPIVAK et al., 1969) und ein verzögertes oder fehlendes Auftreten von monocytären Makrophagen im skin-window-Test.

Auch die von uns gewählte Therapie hatte eine Erniedrigung der Gesamtleukozytenzahl auf 2000-3500 pro cmm und der Gesamtlymphozytenzahl auf Werte um 500-1500 pro cmm zur Folge, so daß auch bei unseren Patienten eine Granulozytopenie vorlag. Unter schweren bakteriellen Infektionen war teilweise ein Anstieg der Gesamtleukozytenzahl auf Werte um 5000-8000 zu verzeichnen. Septische Krankheitsbilder traten während der Verlaufsbeobachtung nicht auf.

Im Gegensatz zu den Leukämiepatienten waren bei den Patienten mit malignen Tumoren Infektionen nur vereinzelt zu beobachten, obwohl auch bei diesen Kindern eine Erniedrigung der Gesamtleukozytenzahl auftrat. Dies entspricht den Beobachtungen von BODEY und HERSH (1969) und läßt vermuten, daß für das gehäufte Auftreten von Infektionen bei Leukämiepatienten auch die Grundkrankheit eine Rolle spielt.

3. LYMPHOZYTENKULTUREN BEI MALIGNEN TUMOREN UND AKUTER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE

a) Zur Wahl der Methodik

Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen und Befunden

bei Immunmangelerkrankungen des Menschen ist anzunehmen, daß PHA überwiegend T-Lymphozyten zur Blastentransformation in der in vitro Kultur aktiviert (MEUWISSEN et al. 1969, HUBER und PASTNER, 1969, CRADDOCK et al., 1971, ELVES, 1972 und PRINDULL et al., 1973). Neonatale Thymektomie beim Tier und das klassische pharyngeal-pouch-Syndrom bei Kindern (DI GEORGE-Syndrom), das auf einer Entwicklungshemmung der dritten bis vierten Schlundtasche beruht und mit einer Thymusaplasie einhergeht, führen zu ähnlichen Defekten im zellulären Immunsystem, die im folgenden aufgeführt sind:

Fehlende Transformierbarkeit der Lymphozyten, Tollerierung von fremden Hauttransplantaten, keine allergische Reaktion vom verzögerten Typ gegen eine Vielzahl von Antigenen, keine Hautsensibilisierung durch Dinitrofluorobenzol. Nach Transplantation eines foetalen Thymus bei Kindern mit Di-George-Syndrom normalisierte sich die Allergie vom verzögerten Typ und die PHA-Reaktion in vitro (AUGUST et al., 1968 , CLEVELAND et al., 1968, CRADDOCK et al., 1971).

Auch bei den übrigen angeborenen Defekten der zellulären Immunität (Schweitzer Typ der Agammaglobulinämie, thymische Alymphoblasie, retikuläre Dysgenesie) und deren Restitution durch Knochenmarkstransplantation war eine gute Übereinstimmung zwischen

den Reaktionen der zellulären Überempfindlichkeit und der PHA-Transformation in vitro zu verzeichnen (OPPENHEIM, 1968, MEUWISSEN et al., 1969 und 1970, FUDENBERG et al., 1971, RUBINSTEIN et al., 1972, HUBER et al., 1972).

PHA-Transformation in vitro und zelluläre Immunität in vivo zeigen also eine enge Korrelation. Der Lymphozytentransformationstest wurde daher von zahlreichen Untersuchern zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des zellulären Immunsystems und als Parameter für die zelluläre Immunität verwandt (Übersicht bei MEUWISSEN et al., 1969, FUDENBERG et al., 1971, HUBER et al., 1972 und ELVES, 1972). Da eine standartisierte Methode vorlag, die reproduzierbare Ergebnisse lieferte, schien uns dieser Test für eine Verlaufsbeobachtung am besten geeignet.

b) Maligne Tumoren

Entsprechend den Mitteilungen anderer Autoren war die Lymphozytentransformationsrate bei unseren Patienten gegenüber Kontrollpersonen deutlich erniedrigt (HERSH et al., 1967, PAPPAS et al., 1968, CARDOZO, 197o, CHEEMA et al., 1971, PAPPAS, 1971 und 1972, AL-SARRAF et al., 1972). Unter Infektionen waren keine signifikan-

ten Veränderungen der Lymphozytentransformationsraten zu verzeichnen. Dies kann durch einen plasmatischen Hemmfaktor erklärt werden, wie er für die von uns untersuchten Tumoren bereits nachgewiesen wurde (HELLSTRÖM et al., 1971, SCHEURLEN et al., 1971, HERSH, et al., 1973, SJÖGREN, 1973). CHEEMA und HERSH (1971) beobachteten bei malignen Tumoren eine normale PHA-Stimulierbarkeit bereits nach einem 8-10-tägigen Aussetzen der zytostatischen Therapie, wobei die Normalisierung mit einer günstigen Prognose bei den entsprechenden Patienten korrelierte. Für unser Patientengut und die von uns verwandte Therapie traf dies jedoch nicht zu. Der von CHEEMA und HERSH beobachtete Effekt bezieht sich allerdings auf Patienten kurz vor und nach Beginn der Chemotherapie, während unsere Patienten bereits längere Zeit unter zytostatischer Therapie standen.

c) Akute lymphatische Leukämien

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (HERSH et al., 1967, NAGEL, 1971, BAKKEREN et al., 1972, GUTTERMAN et al., 1972, HERSH 1973, CAMPBELL et al., 1973) stellten wir in unseren Untersuchungen fest, daß die Remissionserhaltungstherapie bei Kindern mit

ALL zu einer beträchtlichen Verminderung der Lymphozytentransformation unter Einwirkung von PHA in vitro führt.

HERSH und OPPENHEIM konnten erstmals 1967 eine Erniedrigung der Blastentransformationsrate bei Patienten unter Monochemotherapie nachweisen. BAKKEREN und Mitarbeiter verzeichneten dagegen lediglich unter der intermitierenden Intensivtherapie mit Rubidomycin, Vincristin und Prednison eine erniedrigte Lymphozytentransformation, während die zwischenzeitliche Monochemotherapie keine signifikanten Veränderungen gegenüber Kontrollpersonen ergab. CAMPBELL et al. (1973) untersuchten die immunsuppressiven Folgen der Chemotherapie bei ALL-Patienten mit und ohne ZNS-Bestrahlung. Sie fanden in beiden Gruppen eine deutliche Verminderung der Blastentransformationsraten gegenüber normalen Kontrollpersonen, wobei die zusätzliche ZNS-Bestrahlung die Stimulierbarkeit der Lymphozyten noch stärker hemmte als die Chemotherapie allein. HUMPHREY et al. (1972) führten bei 9 Kindern mit ALL eine Verlaufsbeobachtung durch, wobei sie die Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch Pokeweedmitogen (PWM) in der Kultur prüften. Alle Kulturen zeigten eine verminderte Lymphozytentransformation. PWM stimuliert allerdings vorwiegend B-Lymphozyten zur Blastentransformation.

JONES et al. (1971) und BORELLA et al. (1971 und 1972) konnten im Gegensatz zu den vorgenannten Autoren bei Patienten mit ALL keine Unterschiede zwischen zytostatisch behandelten und nicht behandelten Patienten bzw. gesunden Kontrollpersonen beobachten.

Alle vorgenannten Untersuchungen sind aufgrund von Unterschieden in der Methodik und unterschiedlichen Behandlungsschemata nur bedingt untereinander und mit unseren Untersuchungen vergleichbar. Meist wurden nur 2 - 4 Untersuchungen pro Patienten durchgeführt und es fehlen genauere Angaben zu dem jeweiligen klinischen Status der Patineten. Im Gegensatz dazu wurden unsere Untersuchungen in relativ kurzen Abständen (10 - 14 täglich) und über einen längeren Zeitraum (8-10 Monate) durchgeführt und mit den klinischen Befunden verglichen. Alle Patienten erhielten während der Verlaufsbeobachtung stets die in Tab. 2 angegebene Kombination von Zytostatika, sofern nicht Knochenmarksdepressionen oder schwere Infektionen zu einer kurzfristigen Änderung der Therapie zwangen.

Während eitrigen Infektionen oder erst in der abklingenden Phase einer Virusinfektion beobachteten wir eine Normalisierung der Lymphozytentransformation bis auf zwei Fälle. Dieser Befund ist,

soweit uns bekannt, bisher in der Literatur nicht mitgeteilt worden. Die von den oben genannten Autoren vorgefundene breite Streuung der Transformationsraten könnte auf das von uns beschriebene Phänomen zurückgeführt werden.

4. IMMUNGLOBULINE BEI MALIGNEN TUMOREN UND AKUTER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE

a) Zur Methodik

Die quantitative Immunglobulinbestimmung liefert ein globales Maß für Veränderungen des humoralen Immunsystems. Eine Verminderung der einzelnen Immunglobulinfraktionen wird insbesondere bei Patienten mit primären und sekundären humoralen Immundefekten vorgefunden, eine Erhöhung bei akuten oder chronischen Infektionen (STIEHM u. FULGINITI, 1973). Da IgM-Antikörper nach Antigeneinwirkung als erste gebildet werden, ist zunächst eine IgM-Erhöhung und nachfolgend eine IgG-Erhöhung zu erwarten. Ausmaß und Dauer der Veränderung sind von der Art der jeweiligen Infektion abhängig. Ob Immunglobulinerhöhungen auf einer Primär- oder Sekundärantwort beruhen, kann natürlich durch die von uns verwandte Methode nicht

unterschieden werden. Ebensowenig liefert sie eine Aussage über Synthese und Abbauraten der einzelnen Immunglobulinklassen.

Im Kindesalter sind die Normwerte vom jeweiligen Lebensalter abhängig. Erwachsenenwerte werden erst nach dem 12. bis 13. Lebensjahr erreicht. Eine ausreichend große Kontrollgruppe für das jeweilige Alter lag uns nicht vor. Wir bezogen uns daher auf Normwerte aus der Literatur (BERG et al., 1969), die unseren eigenen bisherigen Kontrollwerten am ehesten entsprachen. Eine Signifikantzprüfung der Veränderungen gegenüber der Norm war daher nicht möglich.

Unsere Ergebnisse waren gut reproduzierbar, was sowohl vereinzelt durchgeführte Doppelbestimmungen als auch der Variationskoeffizient von etwa $\pm$ 10 % für alle Immunglobulinklassen anzeigten.

b) Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Die Immunglobulinkonzentrationen zeigten während der Verlaufsbeobachtung bei den einzelnen Patienten eine relativ große Streuung. Dies traf auf alle 3 Immunglobulinklassen zu. Bei 52,3 % al-

ler IgG-Bestimmungen fanden sich normale, bei 27,2 % erhöhte und bei 20,4 % erniedrigte Serumkonzentrationen, für IgM 29,3 % normale, 11,5 % erhöhte und 58,6 % erniedrigte Werte. 43,3 % der IgA-Konzentrationen waren normal, 18,2 % erhöht und 38,5 % erniedrigt.

Verglich man die Einzelwerte mit dem jeweiligen Status der Patienten, so ergab sich eine Abhängigkeit der Serumkonzentrationen von jeweils bestehenden Infektionen. Um den Einfluß der zytostatischen Therapie auf die Höhe der Immunglobulinkonzentrationen zu bestimmen, wurden daher nur die Mittelwerte der Serumkonzentrationen ohne nachweisbare Infektion herangezogen. Unsere Ergebnisse zeigen, daß, bezogen auf die Mittelwerte der einzelnen Patienten, die langdauernde zytostatische Therapie in erster Linie zu einer IgM-Erniedrigung führt (5 von 10 Patienten). In zweiter Linie war das IgA betroffen, wobei 4 Patienten eine Erniedrigung und 4 normale Werte zeigten. 2 Patienten hatten dagegen auffallend hohe IgA-Werte während der gesamten Beobachtungszeit und somit auch einen erhöhten Mittelwert. IgG war am geringsten betroffen. 9 Kinder hatten normale, 1 Kind einen erhöhten Serumspiegel.

Daß bei unseren Untersuchungen sowohl die Mittelwerte als auch die Einzelwerte von IgM und IgA wesentlich häufiger als die ent-

sprechenden Werte von IgG erniedrigt waren, könnte damit erklärt werden, daß diese beiden Immunglobuline eine wesentlich kürzere Halbwertzeit haben und eine Synthesestörung, wie sie durch Zytostatika zu erwarten ist, sich eher im Gesamtgehalt des Serums niederschlägt als bei IgG, das eine relativ lange Halbwertzeit aufweist und eine Reihe natürlich vorkommender Antikörper mit einschließt. Außerdem führt eine IgG-Erniedrigung zu einer verminderten Abbaurate und damit zu einer verlängerten Halbwertzeit, wie sie bei Agammaglobulinämiepatienten beobachtet wurde. Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse mehrerer Autoren (FREUND et al., 1969, GOOCH et al., 1971, BORELLA und WEBSTER, 1971, BLAU, 1972), die unter der Erhaltungstherapie vorwiegend erniedrigte IgG-Werte vorfanden. Eine genaue Aussage über den Stoffwechsel der Immunglobuline ist jedoch nur nach Bestimmung ihrer Synthese und Abbauraten möglich.

FREUND et al. (1969) untersuchten die Auswirkung einer Langzeitchemotherapie auf die Serumimmunglobulinkonzentration bei Kindern mit ALL. Sie stellten nach 2-jähriger Therapie eine fragliche, nach 3-jähriger eine deutliche und nach 4- und mehrjähriger Behandlung eine eindeutige Verminderung aller 3 Immunglobulinklassen fest. Dies galt sowohl für Patienten in Dauerremission als auch

für Kinder, die unter der Behandlung mehrfach rezidivierten. BORELLA und WEBSTER (1971) konnten bei 20 Kindern mit ALL, die 8 - 28 Monate unter Erhaltungstherapie ohne Rezidiv geblieben waren, eine IgG-Verminderung, jedoch keine IgA- oder IgM-Erniedrigung beobachten.

MC KELVEY und CARBONNE (1965), KIRAN und GROSS (1969), RAGAB et al. (1970) und BLAU (1972) fanden unter der 4-8 Wochen dauernden Induktionstherapie eine deutliche bis signifikante Erniedrigung aller 3 Immunglobulinklassen, wobei die IgG-Erniedrigung am ausgeprägtesten war. Die Untersuchungen einiger dieser Autoren (MC KELVEY und CARBONNE, 1965, KIRAN und GROSS, 1969, RAGAB et al., 1970) ergaben jedoch eine Normalisierung der IgG-Werte unter der anschließenden Erhaltungstherapie. Vor Beginn der Therapie wurden meist normale Immunglobulinwerte vorgefunden. BLAU (1972) beobachtete dagegen eine IgG-Erhöhung vor Therapiebeginn, die auf den Anstieg der IgG-Werte der in der Anamnese nicht infektanfälligen Kinder zurückzuführen war.

Die bisher in der Literatur mitgeteilten Befunde (die wichtigsten Daten sind in der Tab. 18 zusammengestellt) sind nur bedingt mit

Tab. 18: Bisher durchgeführte Untersuchungen über die Veränderung der Immunglobulinkonzentration unter zytostatischer Therapie bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie.

Autoren	Therapiephase	Anzahl d. ALL-Pat.	Veränderungen von IgG	IgA	IgM	Kontrollen	Auswertung	Bemerkungen
Mc Kelvey und Carbonne (1965)	Induktions-Erhaltungsth.	34 ALL	erniedrigt normal	erniedrigt erniedrigt	normal normal	Erwachs.	Vergl. der Mittelwerte	Keine Veränderung in Abhängigk.v.Infektionen
Kiran und Gross (1968)	Induktions-Erhaltungsth.	29 ALL	erniedrigt normal	- -	- -	altersabh. Kinder	Vergl. der Mittelwerte	Unter 2 Infektionen IgG-Erhöhung
Freund und Mitzig (1969)	Chemoth. über 2 Jahre Chemoth. über 4 Jahre	42 ALL	normal bis erniedrigt erniedrigt	normal bis erniedrigt erniedrigt	normal bis erniedrigt normal bis erniedrigt	altersabh. Kinder	Vergl. der Einzelwerte	- -
Ragab et al. (1970)	Induktions-Erhaltungsth.	67 ALL	erniedrigt normal	erniedrigt erniedrigt	normal normal	altersabh. Kinder	Vergl. der Mittelwerte	6-9 Bestimmungen pro Patient
Gooch et al. (1971)	Induktions- Erhaltungsth.	19 ALL	erniedrigt 16 von 19 erniedrigt 15 von 19	erniedrigt 11 von 19 erniedrigt 4 von 19	erniedrigt 4 von 19 erniedrigt 7 von 19	altersabh. Kinder	Vergl. der Einzelwerte	bei 21 v. 48 Infekts.-Perioden Erhöhung der Immunglobuline
Borella und Webster (1971	Erhaltungsth. bis zu 2 Jahr.	20 ALL	erniedrigt 4 von 20	normal	normal	Kinder	Vergl. der Mittelwerte	-
Blau (1972)	Erhaltungsth.	7 ALL	erniedrigt	normal	normal	Kinder nicht altersabh.	Vergl. der Einzelwerte	Untersuchung auf Abhängigk. d. Werte von Krankheitsphasen
Blöker et al. (1966)	6 Mercaptopurin Methotrexat Endoxan Vincristin	25 teilweise ALL	erniedrigt erniedrigt erniedrigt erniedrigt	erniedrigt normal erniedrigt erniedrigt	erniedrigt normal erniedrigt erniedrigt	Erwachs.	-	verschiedene Erkrankungen, Beobachtungszeit 4 Wochen und länger

unseren Untersuchungen vergleichbar. Unterschiede in der Therapie, dem Zeitpunkt der Beobachtung und der Beobachtungsdauer sowie den verwandten Kontrollen sind hierfür verantwortlich. Bei den meisten Autoren umfaßt der Beobachtungszeitraum nur die ersten Behandlungsmonate und die Immunglobulinbestimmungen wurden in relativ großen Zeitabständen durchgeführt. Einige Autoren bezogen sich bei der Auswertung auf den Mittelwert aller Patientensera zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt. Sie konnten damit lediglich von Therapiephasen abhängige Veränderungen feststellen. Lediglich FREUND et al. (1969) und GOOCH et al. (1971) berücksichtigten bei der Auswertung ihrer Ergebnisse die Einzelwerte der Patienten.

In Übereinstimmung mit GOOCH et al. (1971) beobachteten wir eine deutliche Abhängigkeit der Immunglobulinkonzentrationen bei unseren Patienten von Infektionen. Dies traf vorwiegend für IgG, weniger für IgM und am geringsten für IgA zu. Bei 51 Infektionsperioden trat 30 mal (59 %) eine IgG-Erhöhung, 13 mal (25 %) eine IgM- und 8 mal (15,7 %) eine IgA-Erhöhung auf (Tab. 18). IgG war also insgesamt wesentlich häufiger als IgM oder IgA über die Norm erhöht. GOOCH et al. (1971) konnten ähnliche Veränderungen der Immunglobulinwerte unter Infektionen verzeichnen. Sie fanden in 21 von 48 Infektionsperioden eine Erhöhung mindestens einer Immun-

globulinklasse.

Erhöhte IgG-Werte waren insbesondere unter bakteriellen und viralen Infektionen nachzuweisen, für bakterielle bei 79 %, für virale bei 71 % der Infektionen. Bei den übrigen, nicht klassifizierbaren Infektionen ergab sich noch in 40 % der Werte eine IgG-Erhöhung. Auf Grund der kleinen Zahl an Erhöhungen war für IgM und IgA eine sichere Aussage über eine vom Infektionstyp abhängige Veränderung nicht möglich.

Ähnliche Befunde ergaben sich beim Vergleich der einzelnen Immunglobulinwerte. Bezogen auf alle Immunglobulinbestimmungen, zeigten 27,2 % eine über die Norm erhöhte I g G - Konzentration, 20,4 % eine erniedrigte und 52,3 % eine normale. Unter Infektion dagegen waren 55,8 % der Werte erhöht, nur 7,8 % erniedrigt und 36,3 % normal. Noch deutlicher wird der Unterschied beim Vergleich mit den Untersuchungen ohne Infektion. Hier waren nur 7,8 % der Immunglobulinwerte erhöht, 29 % erniedrigt und 63,1 % normal. Ähnliche Ergebnisse waren beim Vergleich der Mittelwerte mit und ohne Infektion zu verzeichnen. Unter Infektion fand sich 5 mal ein normaler und 5 mal ein erhöhter Mittelwert, ohne Infektion 8 mal ein normaler und 2 mal ein erniedrigter Wert.

Für I g M waren infektionsbedingte Veränderungen nicht so eindeutig nachweisbar. Allerdings waren unter Infektionen noch 24,6 % der IgM-Werte erhöht und ohne Infektion lediglich 2,6 %. Unter Infektion zeigten 3 Kinder normale, 2 erhöhte und 5 erniedrigte Mittelwerte, ohne Infektion 3 normale und 7 erhöhte Werte. Beim Vergleich der Mittelwerte ohne und mit Infektion war jedoch weder für IgG noch für IgM ein signifikanter Unterschied feststellbar.

6 Kinder boten für IgG und 3 für IgM eine genügend große Anzahl an unter Infektion erhöhten Serumkonzentrationen, so daß ein Mittelwert für diese Bestimmungen gebildet und dieser mit dem Mittelwert ohne Infektion verglichen werden konnte. Der Unterschied der Mittelwerte war für IgG bei 5 Kindern ($p = < 0,01 - 0,005$) und für IgM bei allen 3 Kindern ($p = < 0,01 - 0,001$) signifikant.

Die Reaktion der Immunglobuline auf eine Infektion war unabhängig vom Ausgangswert. Nicht nur bei normalen sondern auch bei erniedrigten Werten vor Beginn einer Infektion beobachteten wir einen Anstieg der Serumkonzentrationen von IgG, IgM und IgA. Bei einigen Infektionen war außerdem eine Normalisierung der Serumkonzentrationen nach erniedrigten Ausgangswerten zu verzeichnen.

Dazu ist jedoch kritisch zu bemerken, daß auch ohne Infektionen dererlei Veränderungen auftraten. Bei 7 von 19 Infektionsabläufen trat für IgG eine Erhöhung nach erniedrigten und bei 10 nach normalen Werten auf. Bei 2 Kindern veränderte sich der Wert von erniedrigt zu normal. Bei den IgM-Bestimmungen war für 10 Infektionen 6 mal ein Anstieg von erniedrigten zu erhöhten und 4 mal von erniedrigten zu normalen Serumwerten festzustellen. IgA zeigte 2 mal eine Erhöhung nach erniedrigten Werten, 5 mal nach normalen Werten und 5 mal eine Veränderung von erniedrigt zu normal.

Das Ausmaß des Konzentrationsanstiegs war in einigen Fällen beträchtlich. Der Höchstwert, der unter einer Infektion festzustellen war, lag für IgG zwischen 51 und 614 %, für IgM zwischen 56 und 733 % und für IgA zwischen 37 und 400 % über der der Infektion vorausgegangenen Serumkonzentration. Am ausgeprägtesten war die Erhöhung über den Ausgangswert bei schweren Infektionen wie Pneumonie und Herpes zoster.

Die Abb. 8 und 9 zeigen die Veränderungen der einzelnen Immunglobulinklassen im Verlaufe verschiedener Infektionen. Der Gipfel des IgG-Anstiegs ist gegenüber Normalpersonen verzögert. Bei Herpes zoster ist die Erhöhung der IgG-Konzentration auch gegenüber

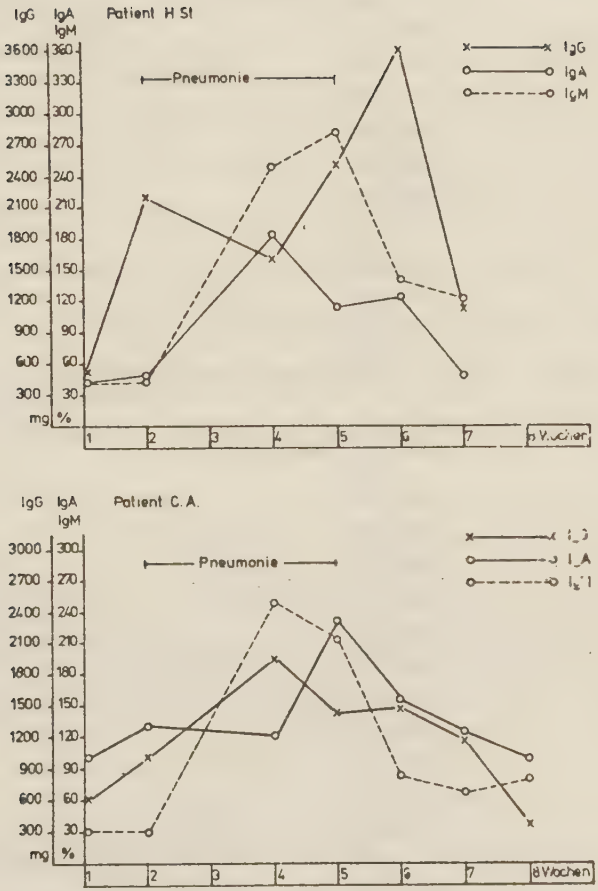


Abb. 8: Veränderung der Immunglobulinkonzentrationen bei 2 Patienten mit ALL im Verlaufe einer Pneumonie. Eine reaktive Erhöhung von IgG, IgA und IgM ist zu beobachten.

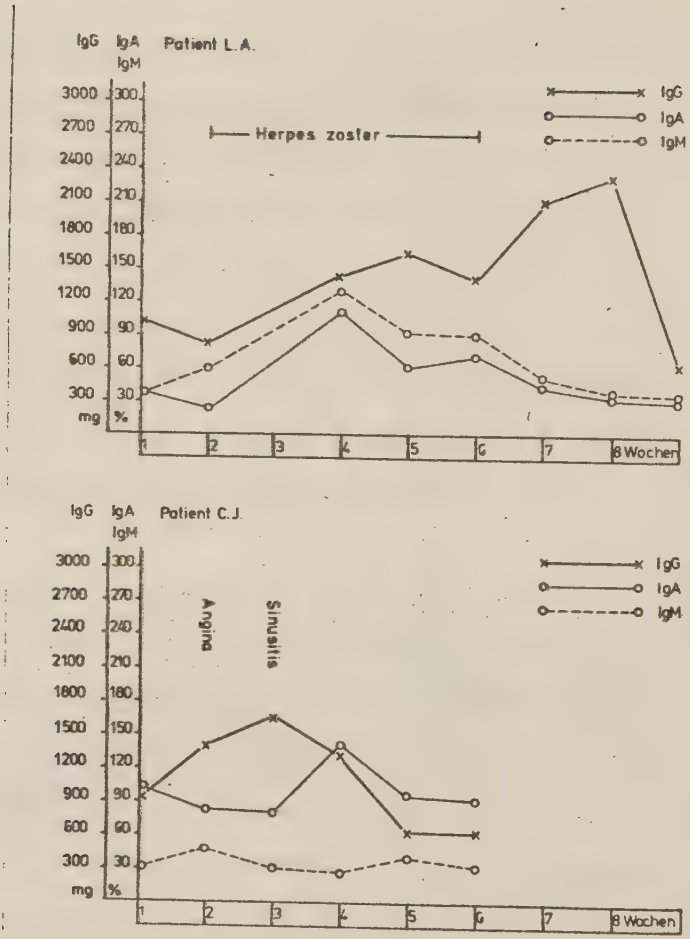


Abb. 9: Veränderung der Immunglobulinkonzentrationen bei 2 Patienten mit ALL im Verlaufe von Infektionen. Bei dem Pat. mit Herpes zoster (L.A.) ist ein verspätetes Auftreten des maximalen IgG-Anstiegs und eine über die Norm verlängerte IgG-Erhöhung zu beobachten. Bei dem Pat. mit der eitrigen Angina und nachfolgender Sinusitis (C.J.) ist lediglich eine IgG-Erhöhung festzustellen.

der Norm deutlich verlängert (7 Wochen).

Die vorgenannten Befunde zeigen, daß bei Patienten mit ALL unter langdauernder zytostatischer Therapie zwar eine Erniedrigung der Serumwerte der einzelnen Immunglobulinklassen eintreten kann, daß jedoch Infektionen zu einer Erhöhung der Immunglobulinkonzentrationen führen, wie sie bei normalen Personen zu beobachten sind. Dies spricht dafür, daß die Reaktivität des humoralen Immunsystems auf einen antigenen Reiz trotz immunsuppressiver Behandlung bestehen bleibt und zwar je nach Infektion sogar in beträchtlichem Ausmaß.

Ein Vergleich der Werte in Abhängigkeit zu der jeweiligen Therapiephase (Reinduktion oder Erhaltungstherapie) war nicht möglich, da die durch Infektion bedingten Veränderungen eine zu kleine Zahl an Bestimmungen pro Patient bedingte.

c) Patienten mit malignen Tumoren

Auch bei den Tumorpatienten zeigten die Einzelwerte eine große Streubreite. IgA und IgM waren bei 2 bzw. 3 der Kinder erniedrigt. 1 Kind mit Morbus Hodgkin hatte während der gesamten Beobachtungszeit erhöhte IgG- und IgA-Werte, ebenso 1 Patient mit Wilm's Tumor. Bei den 2 Kindern, die während der Beobachtungszeit verstarben, waren final auffallend niedrige IgM-Konzentrationen zu

verzeichnen. Auch bei den Tumorpatienten war unter Infektionen vereinzelt ein IgG- und IgM-Anstieg zu beobachten. Ein Vergleich der Werte mit und ohne Infektion war jedoch nicht möglich, da nur wenige Bestimmungen unter entzündlichen Erkrankungen vorlagen. Unsere Ergebnisse entsprechen in etwa den in der Literatur mitgeteilten Befunden (ERTEL und TAYLOR nach RAGAB, 1969, CARDOZO, 1970, NAGEL, 1971, HERSH et al., 1967).

5. ZU ERKLÄRUNG UNSERER ERGEBNISSE

a) Unspezifische Aktivierung des Immunsystems bei akuter lymphatischer Leukämie, malignen Tumoren und unter zytostatischer Therapie

MATHÉ (1971) konnte erstmals bei der Leukämie der Maus nachweisen, daß eine aktive und unspezifische Immunstimulation mit BCG allein zu einem protrahierten Leukämieverlauf oder langdauernden Remissionen führen kann. Dies war jedoch nur dann möglich, wenn die Zahl der implantierten Leukämiezellen unter 10^5 lag, oder bei bereits vorhandener Erkrankung die Zahl der Leukämiezellen durch eine intensive Polychemo-

therapie und Radiotherapie möglichst weit reduziert wurde. Diese Kriterien wurden auf die Behandlung akuter Leukämien des Menschen übertragen und erwiesen sich als ebenso erfolgsversprechend wie die gleichzeitige Gabe von Zytostatika und BCG-Impfstoff in der Remissionserhaltungsphase (MATHÉ et al., 1970, MATHÉ, 1971). GUTTERMAN et al. (1973) sowie SEIGLER (1973) behandelten Patienten mit metastasierenden Melanomen mit unterschiedlichen BCG-Präparationen in einer kontrollierten klinischen Studie. Hauttests mit einer Batterie von Testsubstanzen wurden vor und während der Behandlung durchgeführt. Die mit BCG behandelten Patienten zeigten eine verlängerte Überlebenszeit. Die Verstärkung der Hautreaktion sowie das Positiv-werden zuvor negativer Hauttest korrelierte bei der Mehrzahl der Patienten mit einer günstigen Prognose. GUTTERMAN führte in einer vergleichenden Studie die Erfolge der Behandlung auf eine Stimulation der zellulär vermittelten Immunität zurück. Diese Untersuchungen beweisen zwar die Stimulierbarkeit des Immunsystem mit BCG bei malignen Tumoren, liefern jedoch, da keine kombinierte Behandlung mit Immunstimulation und Chemotherapie erfolgte, keinen Hinweis zur Erklärung unseres Befundes.

PEARSON et al. (1972 und 1973) untersuchten die Wirkung einer kombinierten Chemoimmuntherapie bei der Leukämie der Maus. Die Verwendung von Corynebacterium granulosum und BCG-Keimen oder die alleinige Verabreichung von BCG-Keimen, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie ergab eine deutlich höhere Zahl an Mäusen die längere Zeit überlebten. GUYER und CROWTHER (1969) berichteten über Patienten mit akuter Leukämie, die nach Erreichen einer vollständigen Remission eine unspezifische Immuntherapie mit Pertussis-vakzine sowie eine zytostatische Therapie mit 6 Marcaptopurin und Methotrexat im Wechsel erhielten. Ihre Ergebnisse lassen auf eine günstige Wirkung der kombinierten Therapie schließen. CROWTHER und Mitarbeiter (1973) führten bei 13 Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie eine Chemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie (bestrahlte allogene Leukämiezellen und BCG-Keime) in der Remissionserhaltungsphase durch. 5 - 13 Patienten erlitten, verglichen mit 8 von 10 Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten, ein Rezidiv nach Ablauf der ersten 4 Monate.

Von ISRAEL et al. (1972 und 1973) wurde die tumorhemmende Wirkung einer aktiven Immuntherapie mit dem Corynbacterium parvum zunächst tierexperimentell erprobt und dann auch bei menschlichen

Tumoren angewandt. Eine erste kontrollierte Studie bei 70 Patienten mit ausgedehnten Tumoren ergab, daß bei gleichzeitiger Verwendung von Zytostatika und Corynebacterium parvum eine statistisch gesicherte Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen war. Bei kombinierter Behandlung waren Hautteste, die zur Prüfung der Reaktion vom verzögerten Typ verwandt wurden, öfter und stärker positiv als bei Kontrollpersonen. Diese und die oben genannten Untersuchungen sprechen dafür, daß auch unter Chemotherapie eine Stimulation des Immunsystems durch Bakterien möglich ist. In Bezug auf unsere Ergebnisse ist daher zu vermuten, daß die Bakterien, die für die von uns beobachteten eitrigen Infektionen ursächlich sind, oder ihre Endotoxine zu einer Stimulation des zellulären Immunsystems führten und somit eine Normalisierung der Lymphozytentransformation in der Peripherie bedingten.

Die onkolytische Wirkung einer Reihe von Viren wurde bei menschlichen und tierexperimentell induzierten Tumoren nachgewiesen (LINDEMANN et al., 1967 nach TREPEL 1971, WEBB, 1970). Interkurrente, schwere Virusinfektionen führten insbesondere bei der Leukämie zu langdauernden Remissionen (PASQUINUCI, 1971, TREPEL, 1971, WEBB, 1970). Für die Wirkung der Viren scheint dabei

weniger eine direkte cytolytische Reaktion durch die Anlagerung des Virus an die Tumorzellmembranen verantwortlich. Wahrscheinlich wird vielmehr durch eine allgemeine Stimulation des zellulären und humoralen Immunsystems die Tumorzerstörung und Hemmung des Tumorwachstums hervorgerufen (WEBB, 1970). WEBB (1970) konnte bei menschlichen Tumoren beobachten, daß der tumorhemmende Effekt der Viren am stärksten war, wenn die Virämie abklang und die Antikörperbildung meßbar wurde. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß bei unseren Untersuchungen eine Normalisierung der Lymphozytentransformationsrate unter PHA-Einwirkung erst in der abklingenden Phase der Virusinfektionen auftrat.

b) Zytostatika und Immunsuppression

b_1) Allgemeine Wirkungsmechanismen

Hinsichtlich der Veränderung der Immunantwort durch die von uns verwandten Zytostatika und ihren physikochemischen Wirkungsmechanismus ist noch vieles ungeklärt. Bekanntlich gehört das Endoxan (Cyclophosphamid) zu den Alkylantien, Purinethol (6-Mercaptopurin) und Metho-

trexat (Amethopterin) zu den Antimetaboliten und Vincristin zu den Vinkaalkoloiden. Alle diese Mittel greifen in unterschiedlichem Maße in die Phasen der Immunantwort hemmend ein. Corticosteroide, Alkylantien und Antimetaboliten haben außerdem eine "antiphlogistische Wirkung", die die Beurteilung der rein immunsuppressiven Wirkung dieser Mittel erschwert.

Die oben genannten Zytostatika beeinträchtigen vorwiegend den Stoffwechsel der Nucleinsäuren in den Zellen und somit deren Wachstums- und Teilungsmechanismen. Sie führen daher zu einer Verminderung der Blutzellbestandteile und des Zellgehaltes der lymphoiden Organe, insbesondere nach langdauernder Applikation. Die von uns beobachteten Leuko- und Lymphopenien unter der Behandlung bestätigen dies.

Aus dem gleichen Grund stören sie wohl am stärksten die Proliferation und Differenzierung immunkompetenter Zellen nach Antigeneinwirkung (MÜLLER-RUCHHOLTZ, 1972). Es wird somit mehr die produktive als die induktive Phase der Antikörperbildung beeinflußt (SCHWARTZ, 1968). Endoxan und Corticosteroide wirken darüber hinaus zytotoxisch.

Die Neuausbildung einer zellulären Überempfindlichkeit kann durch Amethopterin, 6-Mercaptopurin und Cyklophosphamid verhindert werden (SCHWARTZ, 1968). Dem entspricht auch die erniedrigte PHA-Transformationsrate bei Patienten unter diesen Medikamenten, wie sie bei der Kombinationstherapie auch von uns vorgefunden wurde (SCHWARTZ, 1968 , ELVES, 1972). Im Rahmen einer Antikörperbildung wird, wie aus Tierversuchen und Untersuchungen beim Menschen hervorgeht, durch zytostatische Mittel vorwiegend die Primärantwort gehemmt. Die Sekundärantwort wird nur wenig oder gar nicht beeinflußt.

Die immunsuppressive Wirkung der Zytostatika hängt jedoch von ihrer Dosis und vom Ausmaß und der Art des antigenen Stimulus ab. Außerdem spielt der Zeitpunkt der Zufuhr des Zytostatikums im Verhältnis zur Antigeneinwirkung eine große Rolle (SCHWARTZ, 1968, MÜLLER-RUCHHOLTZ, 1972). Der Beginn einer Infektion und damit der Zeitpunkt der Antigeneinwirkung ist bei Patienten unter zytostatischer Therapie kaum zu bestimmen. Dies und die Verwendung einer Kombinationstherapie erschweren eine Aussage über die Wirkungsweise der einzelnen Medikamente hinsichtlich einer Infektion bei unseren Untersuchungen.

Zeitpunkt und Dosis der zytostatischen Therapie scheinen auch für ein Phänomen verantwortlich zu sein, das als Enhancement der Antikörperbildung von mehreren Autoren beschrieben wurde (siehe Übersicht SCHWARTZ, 1968, MÜLLER-RUCHHOLTZ, 1972). Es handelt sich um eine unspezifische Steigerung der immunologischen Reaktivität unter zytostatischer Therapie. Bereits Ersteinwirkung eines Antigens ruft Reaktionsstörken hervor, wie sie sonst erst nach wiederholter Boosterung zu erwarten sind. Ebenso können Antigendosen, die normalerweise noch nicht zu einer humoralen Immunantwort führen, eine Antikörperbildung in normalem Ausmaß hervorrufen. Dieses Phänomen wurde insbesondere unter Zyclophosphamid und 6-Mercaptopurineinwirkung beschrieben. Ein ähnliches Phänomen konnte MÜLLER-RUCHHOLTZ (1972) für die Transplantatabstoßung, eine zelluläre vermittelte Immunreaktion, unter Endoxaneinwirkung bei Ratten feststellen.

Der paradoxe Effekt einer sogenannten immunsuppressiven Therapie könnte auch eine Erklärung für die beträchtlichen IgG-Erhöhungen bei einzelnen Infektionen unserer Patienten sein. Das Gleiche gilt für den IgG-Anstieg unter banalen Infektionen, wie Sinusitis maxilaris, Anginc und Otitis media,

der in diesem Ausmaß normalerweise nicht zu erwarten ist. Eine genaue Erklärung für das Phänomen liegt bisher nicht vor.

b_2) Antikörperbildung unter zytostatischer Therapie bei ALL und malignen Tumoren

Die Veränderung der Antikörperbildung unter zytostatischer Therapie beim Menschen wurde von mehreren Autoren durch Vakzination mit verschiedenen Antigenen geprüft. Die bisherigen Beobachtungen zeigen, daß unter Zytostatika die primäre Immunantwort stärker beeinträchtigt wird als die Sekundärantwort (Übersicht bei SCHWARTZ, 1968). HERSH et al. (1965a) untersuchten die Antikörperbildung nach Gabe dreier verschiedener Antigene bei 16 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie unter Amethopterin-Therapie. Zur Stimulation verwandten sie ein Pneumokokken-Kapselpolysaccharid, ein Tularämieantigen sowie Vi-Antigen (ein Polysaccharid eines E. Coli-Stammes). Die Hemmung der humoralen Immunantwort war am stärksten bei hochdosierter Therapie und dem am schwächsten wirksamen Antigen (Pneumokokkenpolysaccharid). In einer zweiten Studie (HERSH et al., 1966) stellten sie eine deutliche

Hemmung der Antikörperbildung für Vi- und Tularämieantigen unter einer Kombinationstherapie mit Methotrexat und 6-Mercaptopurin fest. Bereits 72 Stunden nach Absetzen der Zytostatika war eine normale humorale Immunantwort zu verzeichnen.

NEIDHARDT (1969) prüfte die Antikörperbildung nach Influenza-Schutzimpfung bei 7 Patienten mit ALL und 5 mit soliden Tumoren. Die Leukämiepatienten erhielten Methotrexat 14-täglich, die Tumorpatienten Endoxan 4 Tage pro Woche und 150 - 200 γ ^{R}-Bestrahlung 3 Tage pro Woche. Die Tumorpatienten hatten einen verzögerten Antikörpertiteranstieg, dessen Maximum nur leicht unter dem der Kontrollpersonen lag. Leukämiepatienten zeigten deutlich erniedrigte und verzögert gebildete Antikörper. BORELLA und WEBSTER (1971) konnten bei 20 Kindern, die 8-28 Monate unter einer zytostatischen Kombinationstherapie standen, eine stärkere Unterdrückung der primären Immunantwort als der Sekundärantwort nach Impfung mit Influenzavakzine Typ Hongkong nachweisen. Außerdem war eine Erniedrigung der 2-Mercapto-Aethanolresistenten Antikörper (IgG-Antikörper) zu beobachten.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Antikörperbildung in den einzelnen Immunglobulinklassen unter zytostatischer Therapie liegt eine ausführliche Studie von OGRA et al. (1971) vor, der 21 Kinder mit ALL und 8 mit malignen Tumoren einer Polio-Schutzimpfung nach Salk unterzog. 10 Kinder hatten bereits vor Ausbruch der Erkrankung eine Polio-Vakzination erhalten. Die Kinder mit Erstimpfung zeigten eine deutlich erniedrigte oder nicht nachweisbare IgG und nur eine geringe IgA-Antikörperbildung. IgM-Antikörpertiter waren jedoch nicht nachweisbar. Bei Sekundärvakzination war ein IgG-Antikörperanstieg zu verzeichnen, der in etwa dem der gesunden Kontrollen entsprach. Auch hier fehlte jeglicher Nachweis für einen Polio spezifischen IgM-Antikörper. Die Tumorpatienten, die ebenfalls eine intensive Chemotherapie erhielten, zeigten eine normale Immunantwort in allen 3 Immunglobulinklassen.

Die vorgenannten Untersuchungen scheinen unseren Ergebnissen, die eine Erhöhung der IgG, teilweise auch der IgM- und IgA-Fraktion unter bestimmten Infektionen ergab, zu wiedersprechen. Dazu ist jedoch folgendes festzustellen:

1. Die Stimulation des Immunsystems mit den vorgenannten Antigenen und die Beeinträchtigung des Organismus durch

die Gesamtheit der Reaktionen, die bei einer akuten Infektion ablaufen, sind nur bedingt miteinander zu vergleichen.

2. Die Primärantwort wird nach Vakzination wesentlich stärker gehemmt als die Sekundärantwort. Auf Grund der von uns beobachteten Infektionen und ihren Erregern ist jedoch zu vermuten, daß unsere Patienten in vielen Fällen eine Zweit- oder Drittinfektion durchmachten, und somit eine Sekundärantwort vorlag.

3. Das Ausmaß des antigenen Stimulus ist unter Infektionen sicherlich größer als bei einfacher Vakzination. Bei einer Impfung wird das Antigen nur einmalig zugeführt, während unter einer Infektion ein unvermindert starker Antigenstimulus über mehrere Tage besteht. Letzteres muß insbesondere bei Patienten unter langdauernder Chemotherapie berücksichtigt werden, deren Abwehrsystem durch die bestehende Lympho- und Granulocytopenie sicherlich nicht so rasch und in gleichem Maße auf eine Infektion zu reagieren vermag. Das Auftreten einer humoralen Immunantwort unter Zytostatika wird jedoch wesentlich vom Ausmaß und Art der Antigeneinwirkung mitbestimmt.

c) Beeinflussung der T- und B-Lymphozyten durch Zytostatika

Wie bereits vorher dargestellt, kann die Lymphozytentransformation in vitro unter PHA-Einwirkung als Maß für zellvermittelte Immunreaktionen und damit für die Funktion der T-Lymphozyten betrachtet werden. In gleichem Maße gilt heute die spontane Rosettenbildung mit heterologen Erythrozyten, meist Schaferythrocyten, als T-Zell-Nachweis. B-Lymphozyten tragen auf ihren Membranen Immunglobulinrezeptoren, die fluoreszenztechnisch nachzuweisen sind und damit eine Möglichkeit zur Charakterisierung von B-Zellen bieten. Diese und ähnliche Methoden werden heute zur Differenzierung von B- und T-Lymphozyten verwandt (SEILER et al., 1972).

Über die Auswirkung einer zytostatischen Therapie bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie auf die T- und B-Zellverteilung liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. BORELLA et al. (1972 und 1973 a) konnten bei Kindern mit ALL nach Absetzen der zytostatischen Langzeittherapie beobachten, daß eine Zunahme der Lymphozytenzahl und ein Anstieg der ^{14}C-Thymidin-Inkorporationsrate kultivierter Lymphozyten, unter PHA- oder Antigeneinwirkung in vitro, zuerst im Knochenmark und dann erst im peripheren Blut auftrat. Sie schlossen daraus, daß die zytostatische Therapie zu

einer Verteilungsstörung der B- und T-Lymphozyten führt. In weiteren Untersuchungen prüften sie die B- und T-Zellverteilung vor und nach Absetzen der Therapie mittels des Spontan-Rosettentests und der Bestimmung von Immunglobulinrezeptoren auf der Lymphozytenoberfläche mit der Immunfluoreszenztechnik. Sie fanden, daß die kombinierte Chemotherapie die B-Zellen mehr als die T-Zellen in der Peripherie verminderte, daß 3 Monate nach Absetzen der Therapie ein "rebound" von B-Zellen auftrat und die Zahl der T-Zellen sich dann normalisierte. Knochenmarkslymphozyten zeigten weder B- noch T-Zelleigenschaften (BORELLA et al., 1973). CAMPBELL et al. (1973) kamen bei Verwendung der gleichen Untersuchungstechniken zu ähnlichen Ergebnissen. Die Chemotherapie führte bei ihren Patienten sowohl zu einer Erniedrigung der Lymphozytentransformationsrate unter PHA-Einwirkung als auch der Zahl an Lymphozyten, bei denen fluoreszenztechnisch Immunglobulinrezeptoren nachgewiesen werden konnten. Wurde die Gesamtlymphozytenzahl des jeweiligen Patienten mitberücksichtigt, so war für die letztgenannten die Reduzierung noch deutlicher. Die Untersuchungen beider Autoren bestätigen unsere Befunde, die eine deutliche Erniedrigung der PHA-Transformation unter Polychemotherapie bei Kindern mit ALL ergab.

COHEN (1972) sowie LEVIN und CLAMAN (1970) konnten bei Mäusen unter Cortisonbehandlung eine selektive Anreicherung von T-Zellen im Knochenmark nachweisen. PULTER und TURK (1972) beobachteten unter Cyklophosphamidbehandlung bei Mäusen eine Anreicherung von T-Lymphozyten in Milz und Lymphknoten bei einer gleichzeitigen Verminderung im peripheren Blut. Sie benutzten das Theta-Antigen als T-Zellmarker. BREMER et al. (1973)konnten bei 4 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), durch Anlegen einer Ductus thoracicus-Fistel, die Austauschfähigkeit von Blutlymphozyten mit extravasalen Lymphozytenspeichern und deren Rezirkulation untersuchen. Sie wiesen eine gestörte Rezirkulation und eine verminderte Austauschfähigkeit sowie eine Anreicherung von Blutlymphozyten der CLL-Patienten im Blutgefäßsystem bei einer Selektion von normalen rezirkulierenden Lymphozyten in der Lymphe nach. HUBER et al. (1973) fanden bei den gleichen Patienten eine wesentlich höhere ^{14}C-Thymidin-Inkorporationsrate im Ductus thoracicus als im peripheren Blut nach PHA-Stimulation in vitro. Lymphozyten mit Immunglobulindeterminanten an ihrer Oberfläche waren dagegen im Ductus thoracicus gegenüber Normalpersonen deutlich erniedrigt. Eine ähnliche Verteilungsstörung unter zytostatischer Therapie konnten BENNINGHOFF et al. (1973) bei 8 Patienten mit soliden Tumoren unter Verwendung des Spontan-Rosettentests und unter PWM sowie PHA-Stimulierbarkeit der peripheren Lymphozyten nachweisen.

Die vorgenannten Untersuchungen weisen darauf hin, daß unter zytostatischer Therapie eine Verteilungs- und Rezirkulationsstörung der Lymphozytenpopulation möglich ist und daß trotz Erniedrigung in der Peripherie funktionell intakte Lymphozyten in den lymphatischen Organen und der Lymphe nachzuweisen sind. Die von uns beobachtete Normalisierung der Lymphozytentransformation unter Infektionen wäre somit durch eine Aufhebung der Verteilungsstörung und Anhäufung von antigensensitiven, immunkompetenten Lymphozyten im peripheren Blut zu erklären.

Zusammenfassende Diskussion

Aus unseren und den Untersuchungen der meisten Autoren (HUGHES, 1971, BAKKEREN et al., 1972, CAMPBELL et al., 1973) geht hervor, daß die Zahl der Granulozyten und Lymphozyten, also der Zellen, die bei der Abwehr eindringender Erreger entscheidend mitwirken, durch die Polychemotherapie der ALL im peripheren Blut und in den lymphatischen Organen vermindert wird. Gleichzeitig ist eine Granulozytenfunktionsstörung zu vermuten (BODEY et al., 1969) (SPIVAK et al., 1969). Außerdem wirken die meisten Zytostatika

toxisch auf das rasch regenerierende Epithel der Schleimhäute. Man kann daher annehmen, daß dies, einerseits zu einem gehäuften Übertreten von Keimen in den Organismus, und andererseits zu einer verminderten Bildung des in der Schleimhaut synthetisierten sekretorischen IgA führt. Granulozyten und sekretorisches IgA spielen jedoch eine große Rolle in der unspezifischen Abwehr von Erregern, denen der Organismus von außen stets ausgesetzt ist. Das von uns und anderen (BODEY et al., 1969, MIRSKY et al., 1972) beobachtete gehäufte Auftreten von Infektionen des Respirationstraktes und des Darmes bei Patienten mit ALL könnte daher durch die Granulozytopenie, die gestörte Granulozytenfunktion und eine verminderte Produktion von sekretorischem IgA bedingt sein.

Aufgrund der Häufung von Infektionen und der Zunahme von Todesfällen nach septischen Krankheitsbildern bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission unter zytostatischer Therapie, ist man geneigt anzunehmen, daß auch die spezifischen humoralen und zellulären Immunmechanismen durch die Chemotherapie stark gehemmt werden. Dafür scheinen auch die Ergebnisse nach Antigenstimulation und die erfolgreiche Verwendung von Zytostatika bei Transplantationen zu sprechen.

Auch wir stellten eine erniedrigte PHA-Transformationsrate und eine Verminderung der Immunglobulinkonzentrationen vorwiegend für IgM und IgA in unseren Untersuchungen fest.

Andererseits konnten wir bei 8 von 10 Kindern mit ALL eine Normalisierung der ^{14}C-Thymidin-Inkorporationsrate bei fast allen Infektionen beobachten, und bei 58 % der entzündlichen Erkrankungen eine Erhöhung der IgG-Konzentration verzeichnen. Vorwiegend bakterielle und schwere Infektionen zeigten dabei eine IgG-, IgM- und IgA-Erhöhung, so daß anscheinend Ausmaß und Art der Infektion und damit des antigenen Stimulus für das Auftreten einer humoralen Immunantwort bei diesen Kindern von Bedeutung sind. Tierexperimentell sind diese Zusammenhänge bewiesen.

Die Stimulierbarkeit des zellulären Immunsystems unter Zytostatika scheint bestätigt durch die Untersuchungen bei unspezifischer Immuntherapie mit Bakterien (MATHÉ, 1971) und Viren (WEBB 1970), was insbesondere auf die Normalisierung zuvor negativer Hautteste mit verschiedenen Antigenen zutrifft (ISRAEL et al., 1972 und 1973). Zu letzterem ist allerdings zu bemerken, daß hier einerseits unspezifische Prozesse der Inflammation und andererseits die Regression der malignen Erkrankungen eine Rolle spielen

könnte.

Die von uns festgestellte infektionsbedingte Veränderung der Immunglobulinkonzentrationen entspricht den Beobachtungen von GOOCH et al. (1971), die allerdings signifikante Veränderungen der Immunglobulinkonzentrationen nicht nachwiesen und, auf Grund einer nur kleinen Anzahl an Bestimmungen unter Infektion, auch keine Relation zu einzelnen Infektionstypen aufstellten. Da im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung der Zeitpunkt der Antigeneinwirkung im Verhältnis zur Verabreichung der Zytostatika nicht zu bestimmen ist, könnte die reaktive Erhöhung der Immunglobuline unter Infektionen auch auf das von mehreren Autoren (SCHWARTZ, 1968) beschriebene Phänomen des "Enhancement" der Antikörperbildung zurückgeführt werden. Die Biomechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, sind jedoch bisher nicht bekannt.

Einen weiteren Hinweis zur Erklärung unserer Befunde liefern die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Auswirkung der zytostatischen Therapie auf B- und T-Lymphozyten im Organismus. Sowohl im Tierexperiment (COHEN, 1972, POULTER und TURK, 1972) als auch beim Menschen (BREMER et al., 1973, BENNINGHOFF et al., 1973) wurde eine Reduzierung und gleichzeitige Umverteilung von

B- und T-Zellen beobachtet, wobei eine relative Anreicherung von T-Zellen in den lymphatischen Organen oder der Lymphe zu verzeichnen war. Dies spricht unseres Erachtens dafür, daß trotz Chemotherapie noch immunkompetente Lymphozyten in diesen Organen nachzuweisen sind.

Infektionen könnten daher eine Ausschüttung und Anreicherung von antigensensitiven Lymphozyten im peripheren Blut veranlassen, die die Normalisierung der PHA-Transformation bei unseren Patienten erklären würde. Auch die erhöhten Immunglobulinkonzentrationen unter entzündlichen Erkrankungen sind nicht anders als durch Differenzierung und Proliferation von B-Lymphozyten und nachfolgender Bildung von Plasmazellen zu erklären, da letztere soweit bisher bekannt, überwiegend für die Immunglobulinsynthese verantwortlich sind.

Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen scheint die Häufung letaler Infektionen bei Patienten mit ALL in Remission unter zytostatischer Therapie eher durch die Beeinträchtigung unspezifischer Immunmechanismen als durch die Hemmung spezifischer Immunreaktionen bedingt zu sein. Da vorwiegend progredient septische Krankheitsbilder bei diesen Patienten zu beobachten sind,

könnte das erst relativ späte Auftreten spezifischer Abwehrmechanismen entscheidend sein.

PHA-Stimulation und quantitative Immunglobulinbestimmung liefern zwar, wie bereits vorher dargelegt, ein gutes Maß für die Funktionsfähigkeit des humoralen und zellulären Immunsystems, sind jedoch unspezifische Parameter für die beiden spezifischen Abwehrsysteme. Da der direkte Nachweis für die vorgenannten Einzelvorgänge unter gleichen Therapiebedingungen fehlt, müssen unsere Erklärungsversuche als Hypothesen bewertet werden. Weiterführende Untersuchungen, die bisher durchgeführt wurden, wie die Bestimmung viraler Antikörpertiter bei Virusinfektionen unter zytostatischer Therapie, bestätigen jedoch die hier vorliegenden Befunde.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Bei Untersuchungen des immunologischen Status von Leukämiepatienten ist der jeweilige klinische Status und insbesondere das Vorliegen einer Infektion mit zu berücksichtigen.
2. Je nach Ausmaß und Art des antigenen Stimulus kann auch unter intensiver Langzeitchemotherapie eine zelluläre und

humorale Immunantwort stattfinden. Ob eine gleichzeitige Immuntherapie spezifisch oder unspezifisch den Krankheitsverlauf hinsichtlich Remissionsdauer und letaler Infektionen günstig beeinflusst, müssen andersartige Untersuchungen zeigen.

E. Zusammenfassung

Bei 10 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie und 5 mit malignen Tumoren wurde die in vitro Transformierbarkeit der peripheren Lymphozyten gemessen an der ^{14}C-Thymidininkorporation unter Einwirkung von Phytohämagglutinin und der Immunglobulingehalt des Serums quantitativ bestimmt. Lymphozytenkulturen, Immunglobulinbestimmungen und hämatologische Untersuchungen wurden in etwa 14-tägigen Abständen bei allen Kindern während einer Beobachtungszeit von 8 - 10 Monaten durchgeführt und mit dem jeweiligen klinischen Status verglichen. Die Behandlung bestand in einer zytostatischen Kombinationstherapie.

Die Leukämiepatienten boten unter der Behandlung gehäuft virale und bakterielle Infektionen, wobei letztere überwiegten. Bei den Tumorpatienten waren nur vereinzelt Infektionen zu beobachten.

Die zytostatische Therapie führte bei den Kindern mit ALL zu einer beträchtlichen Verminderung der ^{14}C-Thymidininkorporation der peripheren Lymphozyten unter PHA-Einwirkung in vitro. Eine

Normalisierung der Lymphozytentransformation wurde während bakterieller Infektionen und in der abklingenden Phase viraler Infektionen beobachtet.

Die Serumkonzentrationen der Immunglobulinfraktionen IgG, IgA und IgM zeigten eine große Streubreite und verhielten sich bei den einzelnen Patienten unterschiedlich. Bei den Kindern mit ALL war am ehesten eine IgM- und IgA-Erniedrigung festzustellen. IgG zeigte die geringsten Veränderungen. Auch hier waren insbesondere unter bakteriellen sowie schweren viralen Infektionen Erhöhungen der IgG und teilweise auch der IgM- und IgA-Konzentrationen zu verzeichnen. Bei den Tumorpatienten zeigten weder die Lymphozytentransformation noch die Immunglobulinbestimmungen infektionsabhängige Veränderungen.

Die Befunde an Leukämiepatienten lassen vermuten, daß je nach Ausmaß und Art des antigenen Stimulus auch unter intensiver Polychemotherapie eine Immunantwort stattfinden kann.

F. Literaturverzeichnis

1. AL-SARRAF, M., SARDESAI, S., and VAITKEVICIUS, V.K.: Clinical immunologic responsiveness in malignant disease. Oncology 26,(1972):357-368

2. AUGUST, C.S., ROSEN, F.S., FILLER, R.M., JANEWAY, C.A., MARKOWSKI, B., and KAY, H.E.M.: Implantation of a foetal thymus, restorring immunological competence in a patient with thymic aplasia (Di George's Syndrom). Lancet 1968, II, 1210

3. BAKKEREN, J.A.J.M., DE VAAN, G.A.M., and SCHRETLEN, E.D.A.M.: Phytohaemagglutinin stimulation of peripheral lymphocytes in children with acute lymphoblastic leukemia during remission. Scand. J. Haemat. 9, (1972):36-42

4. BAKER, M.N., and TAUB, R.N.: Production of antiserum in mice to human leucemia - associated antigens. Nature (New Biolog.) 241, (1973): 93

5. BARANDUN, S., und A. MORELL: Struktur und Funktion der Immunglobuline. Pädiat. Fortbild . Praxis 35, (1972): 13-23

6. BERG, T., and JOHANSSON, S.G.O.: Immunglobulin levels during childhood, with special regard to IgE. Acta Paediat. Scand. 58, (1969): 513-524

7. BELLANTI, J.A.: Immunology.
W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1971.

8. BENINGHOFF, D.L., GIRARDET, R.E. and PORTEONS, D.P.: Thoracic-duct and blood lymphocytes in cancer.
Lancet II, (1973): 264-65

9. BIAS, W.B., SANTOS, G.W., BURKE, P.J., MULLINS, G.M. and HUMPHREY, R.L.: Cytotoxic antibody on normal human serums reactive with tumor cells from acute lymphocytic leukemia.
Science 178, (1972): 304-306

10. BLAU, H.J.: Über die Veränderung des Gesamtgehaltes an Gammaglobulin und der Immunglobuline G, A und M im Serum von Kindern mit Leukämie.
Fol. Haematol. 97, (1972): 139-167

11. BLÄKER, F., FISCHER, K. und LANDBECK, G.: Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) während zytostatischer Behandlung.
Dtsch. med. Wschr. 50, (1966): 2259-2262

12. BODEY, G.P. and HERSH, E.M.: The problem of infection in children with malignant disease.
IN: Neoplasia in Childhood, Year Book Med. Publishers, INC Chicago 1969.

13. BORELLA, L. and WEBSTER, R.G.: The immunosuppressive effects of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission.
Cancer Res. 31, (1971): 420-426

14. BORELLA, L. and GREEN, A.A.: Sequestration of PHA - responsive cells (T-lymphocytes) in the bone marrow of leukemic children undergoing long-term immunosuppressive therapy.
J. Immunology. 109, (1972): 927-932

15. BORELLA, L. and SEN, L.: T- and B-lymphocytes in blood and bone marrow after cessation of anti-leukemic therapy. Ped. Res. 7, (1973) 366 / 138.

16. BREMER, K., FLAD, H.D. and SCHREML, W.: Anreicherung normaler Lymphozyten in der Lymphe von Patienten mit chronischer, lymphatischer Leukämie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, (1973). In press

17. CAMPELL, A.C., HERSEY, P., MAC LENNAN, I.C.M., KAY, H.E.M., PIKE, M.C., and the Medical Research Council's working party on Leukaemia in childhood: Immunsuppressive consequence of radiotherapy and chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. Brit. Med. J. 2, (1973): 385-388

18. CARDOZO, E.L.: The effect of cytostatic therapy with cyclophosphamide alone or in combination with methotrexate on the phytohaemagglutinin lymphocyte culture and on the immunoglobulins. Oncology. 24, (1970): 261-272

19. CHEEMA, A.R. and HERSH, E.M.: Patient survival after chemotherapy and its relationship to in vitro lymphocyte blastogenesis. Cancer. 28, (1971): 851

20. CLEVELAND, W.W., FOGEL, B.J., BROWN, W.T. and KAY, H.E.M.: Foetal thymic transplant in a case of Di George Syndrom. Lancet II (1968): 1211

21. COHEN, J.J.: Thymus-derived lymphocytes sequestred in the bone marrow of hydrocortisone-treated mice. J. Immunology 108, (1972): 841

22. COOMBS, R.R.A., FEINSTEIN, A., and WILSON, A.B.: Immunglobulin determinants on the surface of human lymphocytes. Lancet 2, (1969): 1157-1160

23. CRADDOCK, C.G., LONGMIRE, R., and MC MILLAN, R.: Lymphocytes and the immune response (First of two parts). New Engl. J. Med. 28, (1971): 324-331

24. CRADDOCK, C.G., LONGMIRE, R., and MC MILLAN, R.: Lymphocytes and the immune response (Second of two parts). New Engl. J. Med. 28, (1971)a) 378-384

25. CROWTHER, D., POWLES, R.L., BATEMAN, C.J.T., BEARD, M.E.J., GANCI C.L., WRIGLEY, P.F.M., MALPAS, J.S., HAMILTON FAILEY G., SIR SCOTT R.B.: Management of adult acute myelogenous leukaemia. Br. Med. J. 1, (1973): 131-137

26. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung im Kindesalter e.V.: Protokoll der Arbeitstagung, Frankfurt (März 1972)

27. DORE, J.F., MOTTA, R., MARKOLEY, L., HRSAK, I., COLAS DE LA NOUE, H., SEMAN, G., DE VASSAL, F. and MATHE, G.: New antigens in human leukaemic cells, and antibody in the serum of leukaemic patient. Lancet 2, (1967), 1396-1398

28. EDELMAN, G.M. and POULIK, M.D.: Studies on structural units of the γ globulins. J. exp. Med. 11, (1961): 861

29. ELVES, M.: The lymphocytes. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London 1972.

30. FREUND, R., RAUER, U. und HITZIG, W.H.: Quantitative Immunglobulinbestimmungen im Laufe langdauernder cytostatischer Therapie. Mschr. Kinderheilk. 117, (1969): 563 - 568

31. FREI, E., LEVIN, R.H. and BODEY, G.P.: The nature and control of infections in patients with acute leukemia. Cancer Res. 25, (1965):1511-1515

32. FUDENBERG, H., GOOD, R.A., GOODMAN, H.C., HITZIG, W., KUNKEL, H.G., ROSITT, I.M., ROSEN, F.S., ROWE, D.S., SELIGMAN, M., and SOOTHILL, J.R.: Primary immunodeficiencies: Report of a World Health Organization Comittee. Pediatrics 47, (1971): 928 - 946

33. GUTTERMAN, J.J., HERSH, E.M., MC CREDIE, K.B., BODEY, G.P., RODRIGUEZ, V. and FREIREICH, E.J.: Lymphocyte blastogenesis to human leucaemia cells and their relationship to serum factors, immunocompetence and prognosis. Cancer. Res. 32, (1972): 2524-2529

34. GUTTERMAN, J.U., Mc BRIDE, C., FREIREICH, E.J., MAVLIGIT, G., FREI, G., and HERSH, E. M.: Active immunotherapy with B.C.G. for recurrent malignant melanoma. Lancet 1, (1973): 1208-1212.

35. GUTTERMAN, J.U., ROSSEN, R.D., BUTLER, W.T., Mc CREDIE, K.B., BODEY, G.P., FREIREICH, E.J. and HERSH, E.M.: Immunoglobulin on tumor cells and tumor-induced lymphocyte blastogenesis in human acute leukaemia. New. Engl. J. Med. 288, (1973 a): 169 - 173

36. GUYER, R., and CROWTHER, D.: Active immunotherapy in treatment of acute leukaemia. Br. Med. J. 4, (1969): 406-407

37. GOOCH, W.M. III, and FERNBACH, D.J.: Immunglobulins during the course of acute leukemia in children: Effects of various clinical factors. Cancer 28, (1971): 984 - 989

38. GREEN, A.A. and BORELLA, L.: Immunologic rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute Leukemia. II. In vitro response to phytohaemagglutinin and antigens by peripheral blood and bone marrow lymphocytes. Blood 42, (1973): 99-110

39. GSELL, G.: Neue Infektionen durch Bakterien mit niedriger Pathogenität. Dtsch. Med. Wschr. 97, (1972): 315 - 321

40. HELLER, P., NIRMALA, B., YAKULIS, V.: Receptor sites with light-chain charakteristics on human lymphocytes. J. Lab. Clin. Med. 76, (1970): 884

41. HELLSTRÖM, J., HELLSTRÖM, K.E., BILL, A.H., PIERCE, G.E. and YANG, J.P.S.: Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells. Int. J. Cancer 6, (1970): 1972

42. HELLSTRÖM, J., SJÖGREN, H.O., WARNER, G. and HELLSTRÖM, K.E.: Blocking of cell mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. Int. J. Cancer. 7, 226 (1971)

43. HENLEY, W.L.: The immunoglobulins: Structure, function, immune response, synthesis and genetic regulation. In: Adv. in Pediatrics 19, (1973): 281 - 318

44. HERBERMAN, R.B., LEPOURTHIET, A., CHAR, D., Mc COY, J.L., and LEVENTHAL, B.G.: Humoral and cell - mediated immunity in human acute leukemia. Immunological Aspects of Neoplasia. The 26. annual Sympsium on Fundamental Cancer Research. March 1973. In press.

45. HERSH, E.M., BODEY, G.P., BOYD, A.N.: Causes of death in acute leukemia. Jama 193, (1965): 105-109

46. HERSH, E.M., CARBONNE, P.P., WONG, V.G., and FREIREICH, E.J.: Inhibition of the primary immune response in man by antimetabolites. Cancer Res. 25, (1965a): 1177

47. HERSH, E.M., CARBONNE, P.P., and FREIREICH, J.E.: Recovery of immune responsiveness after drug suppression in man. J. Lab. Clinic. Med. 67, (1966): 566 - 572

48. HERSH, M. and OPPENHEIM, J.J.: Inhibition of in vitro lymphocyte transformation during chemotherapy in man. Cancer Res. 27, (1967): 98

49. HERSH, E.M., GUTTERMAN, J.U. and MALVLIGIT, G.: Immunotherapy of cancer in man. Charles C. Thomas. Publisher. Springfield, I 11. USA 1973

50. HERSH, E.: Immunocompetence, immunological deficiency, and prognosis of established cancer. Abstracts of the 26. annual Symposium on Fundamental Cancer Research P. 37. The University of Texas. March 1973

51. HOOVER, R., and FRAUMENT, J.F. JR: Risk of cancer in renal-transplant recipients. Lancet II (1973): 55-60

52. HUBER, H., WINKLER, H., REISER, G., HUBER, C., GABL, F., und BRAUNSTEINER, H.: Eigenschaften und subcelluläre Lokalisation neugebildeter Proteine menschlicher Lymphozyten in vitro mit und ohne Phytohämagglutinin. Klin. Wschr. 45, (1967): 204

53. HUBER, H. und PASTNER, D.: Antigenreaktive Lymphozyten. Med. Klin. 64, (1969): 1183

54. HUBER, H., PASTNER, D., und GABL, F.: Laboratoriumsdiagnose hämatologischer und immunologischer Erkrankungen. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972.

55. HUBER, Ch., HUBER, H., NENNE, H.D., ASEMER, H., FLAD, H.D.: Gestörte B-Zellrezirkulation bei chronischer Lymphadenose. Verh. Dtsch. Ges. 79, 1973, in press.

56. HUGHES, W.T.: Fatal infections in childhood leukemia. Amer. J. Dis. Child. 122, (1971):283

57. HUMPHREY, G.B., MESBIT, M.E.jr., CHARRY, K.K.N. and KRIVIT, W.: Impaired lymphocyte transformation in leukemic patients after intensive therapy. Cancer 29, (1972): 402

58. ISRAEL, L. and HALPERN, B.: Le Corynebacterium parvum dans les Cancers Avancés. Première Evaluation de l'activité Therapeutique de cette Immuno-Stimuline. Presse Med. 1, (1972): 19-23

59. ISRAEL, L.: Nonspecific immunostimulation with corynebacterium parvum in human cancer. Abstracts of the 26. annual Symposium on Fundamental Cancer Research P. 60. The University of Texas. March 1973

60. JONES, H.L., HARDISTY, R.M., WELLS, D.G., and KAY, H.E.M.: Lymphocyte transformation in patients with acute lymphoblastic leukaemia. Brit. Med. J. 4, (1971): 329-330

61. KABAT, E.A.: Einführung in die Immunchemie und Immunologie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971.

62. MC KELVEY, E., and CARBONNE, P.P.: Serum immunglobulin concentrations in acute leukemia during intensive chemotherapy. Cancer 18, (1965): 1292 - 1296

63. KIRAN, O. and GROSS, S.: The G-immunoglobulins in akute leukemia in children: Haematologic and immunologic relationships. Blood 33, (1969): 198-206

64. KORNHUBER, B.: Immunologische Aspekte der Leukämie. Mschr. Kinderheilk. 118, (1970): 20 - 21

65. LAROYE, G.J.: CANCER caused by an inherited selective defect in immunological surveillance. Lancet I (1973): 641 - 643

66. Immunity in the acute leukaemias (Editional). Lancet 2, (1973): 355 - 356

67. LEBENTHAL, B.G., HALTERMAN, R.M., ROSENBERG, E.B., and HERBERMAN, R.B.: Immune reactivity of leukemia patients to autologous blast cells. Cancer Res. 32, (1972): 1820-1825

68. LEVINE, M.A. and CLAMAN, H.N.: Bone marrow and spleen: Dissociation of immunologic properties by cortison. Science 167, (1970): 1515

69. LINDEMANN, J., KLEIN, P.A.: Immunological Aspects of Viral Oncolysis. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

70. MATHÉ, G.: Active Immunotherapy. In: Advances in Cancer Research 14, (1971): 1 - 36

71. MATHÉ, G. and POUILLART, P.: Advances in treatment of acute (blastic) leukaemias. Recent Results in Cancer Research. Springer, Berlin-Heidelberg-New York. p. 64 (1970)

72. MATHÉ, G.: Combined immunotherapy and radiochemotherapy in acute lymphoid leukemia treatment. Abstracts of the 26. annual Symposium on Fundamental Cancer Research p. 71. The University of Texas. March 1973

73. MANCINI, G., CARBONARA, A.O., and HEREMANS, J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, (1965): 235

74. MEISS, L., ROMIEU, Cl., und SERRON, B.: Immuntherapie des Krebses. Dtsch. Med. Wschr. 98, (1973): 1179 - 1185

75. Mc KELVEY, E., and CARBONNE, P.P.: Serum immunglobulin concentrations in acute leukemia during intensive chemotherapy. Cancer 18, (1965): 1292 - 1296

76. MEUWISSEN, H.J., STUTMAN, O., and GOOD, R.A.: Funktions of the lymphocytes. Seminars in Hematology 6, (1969): 28 - 66

77. MEUWISSEN, H.J. and GOOD, R.A.: Bone marrow transplantation in lymphopenic immunological deficiency diseases. Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 15, (1970): 129

78. MIRSKY, H.S. and CUTTNER, J.: Fungal infection in acute leukemia. Cancer 30, (1972): 348

79. MORTON, D.L.: Immunological factors in human sarcomas and melanomas: rational basis for immunotherapy. Ann. Surg. 172, (1970): 740

80. MORTON, D.L.: Immunological aspects of neoplasia: a rational basis for immunotherapy. Annals Inter. Med. 74, (1971): 537 - 604

81. MÜLLER-RUCHHOLTZ, W.: Beeinflussung immunologischer Reaktivität durch sog. Immunosuppressiva. Mschr. Kinderheilk. 120, (1972): 206 - 210

82. NAGEL, G.A.: Immunosuppression: ein paraneoplastisches Syndrom. Schweiz. Med. Wschr. 101, (1971): 470 - 474

83. NASPITZ, Ch. K. and RICHTER, M.: The action of phytohemagglutinin in vivo and in vitro: a rewiew. Progr. Allergy 12, (1968) 1 - 85

84. NEIDHARDT, M.: Zur Frage der Antikörperdepression durch cytostatische und radiologische Behandlung. Mschr. Kinderheilk. 117, (1969): 282 - 284

85. NEWSOME, J.: Synthesis of ribomnucleic acid by stimulated human lymphocytes. Nature (Lond.) 206, (1965): 1013

86. NOWELL, P.C.: Differentiation of human leukemic leukocytes in tissue culture. Exp. Cell Res. 19, (1960 a):207

87. NOWELL, P.C.: Phytohaemagglutinin: an initiator of mitosis in culture of normal human leukocytes. Cancer Res. 20, (1960): 462

88. OGRA, P.L., SINKS, L.F. and DAVID, T.K.: Poliovirus antibody response in patients with acute leukemia. J. Pediatr. 79, (1971) 444-449

89. OPPENHEIM, J.J.: Relationsship of in vitro lymphocyte transformation to delayed hypersensivity in guinea pigs and man. Ped. Proc. 27, (1968): 21 - 28

90. OREN, M.E. and HERBERMAN, R.B.: Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to membrane extracts of human tumor cells. Clin. Exp. Immunology 9, (1971): 45 - 56

91. Orfanos, G., PAPPAS, A. und SCHEURLEN, P.G.: Blutlymphozyten im Licht- und Elektronenmikroskop nach Stimulation mit Phytohämagglutinin. Z. Ges. Exp. Med. 149, (1969): 283

92. PAPPAS, A. und SCHEURLEN, P.G.: Untersuchungen über den Einfluß von Plasma Hodgkin-Kranker auf die PHA-Transformation normaler Lymphozyten. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, (1968): 1254 - 1256

93. PAPPAS, A.: Die Lymphozytenkultur. Methodik und klinische Anwendung. Habilitationsschrift Homburg/Saar 1971

94. PAPPAS, A. and SCHEURLEN, P.G.: Lymphocyte transformation - methodical problems. In: Proc. 1st International Symp., Applied Tumor Immunology, Berlin 1972. Walter de Gruyter Publishers, Berlin-New York. In press

95. PASQUINUCI, G.: Possible effect of measles on leukemia. Lancet 1, (1971): 136

96. PEARSON, J.W., PEARSON, G.R., GIBSON, W.T., CHERMANN, J.C. and CHIRIGOS, M.H.: Combined chemoimmunostimulation-therapy against murine leukemia. Cancer Res. 32, (1972): 904-907

97. PEARSON, J.W., CHAPRAS, S.D. and CHIRIGOS, M.H.: Effect of dose and route of Bacillus-Calmette-Guérin in chemoimmunstimulation therapy of a murine leukemia. Cancer Res. 33, (1973): 1845-1848

98. PORTER, R.R.: The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. Biochem. J. 73, (1959): 119

99. POULTER and TURK: Proportional increase in carrying lymphocytes in peripheral lymphoid tissue following treatment with cyclophosphamid. Nature 238, (1972) : 17

100. POWLES, R.L., BALCHIN, L.A., HAMILTON-FAIRLEY,G., and ALEXANDER, P.: Recognition of leukaemia cells as foreign before and after auto-immunization. Brit. Med. J. 1, (1971): 486-489

101. PRINDULL, G. und PRINDULL, B.: Hämopoetische Stammzellen, das lymphatische thymusabhängige System und primäre Immunmangelsyndrome des Kindesalters. Mschr. Kinderheilk. 121, (1973): 22 - 26

102. RAGAB, A.H., LINDQUIST, K.J., VIETTI, T.J., CHOI, S.C. and OSTERLAND, C.K.: Immunglobulin pattern in childhood leukemia. Cancer 26, (1970): 890 - 894

103. RUBINSTEIN, A., ROSSI, E., SPECK, B. und JEAMET, M.: Knochenmarkstransplantation mit immunologischer Restitution. Pädiat. ForbildK. Praxis 35, (Karger, Basel 1972):88-102

104. SCHEURLEN, P.G.: Synthesis of some serum proteins in lymphocytes stimulated by phytohaemagglutinin. Nature 217, (1968): 1267

105. SCHEURLEN, P.G., SCHNEIDER, W. und PAPPAS, A.: Inhibition of transformation of normal lymphocytes by plasma factor from patients with Hodgkin's disease and cancer. Lancet II, (1971): 1265

106. SCHWARTZ, R.S.: Immuno suppressive drug therapy. In: Human Transplantation. Grune und Stratton New York-London 1968.

107. SEIGLER, H.F.: Immune responsiveness and immunotherapy in patients with metastatic melanoma. Abstracts of the 26. annual Symp. on Fundamental Cancer Research P. 75. The University of Texas. March 1973

108. SEILER, F.R., SEDLACEK, H.H., KANZY, E.J. und LANG, W.: Über die Brauchbarkeit immunologischer Nachweismethoden zur Differenzierung funktionell verschiedener Lymphozyten: Spontanrosetten, Komplementrezeptorrosetten und Immunglobulinrezeptoren. Behring Inst. Mitt. 52, (1972): 26 - 72

109. SJÖGREN, H.O.: Interaction of cell-mediated and humoral immunity to neoplasia as evaluated by microcytotoxicity tests. Abstracts of the 26. annual Symp. on Fundamental Cancer Research. P. 43 - 44 . The University of Texas. March 1973.

110. SIMONE, J.V., HOLLAND, E. and JOHNSON, W.: Fatalities during remission of childhood leukemia. Blood 39, (1972): 759

111. SPIVAK, J.L., BRUBAKER, L.H. and SEYMOUR, P.: Intravaskular granulocyte kinetics in acute leukemia. Blood 34, (1969): 582

112. STIEHM, E.R. and FULGINITI, V.A.: Immunologic disorders in infants and children. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto 1973.

113. TISELIUS, A. and KABAT E.A.: An electrophoretic study of immune sera and purified entibody preparations. J. exp. Med. 69, (1939): 119

114. TORELLI, U.L., HENRY, P.H. and WEISSMANN, S.J.: Charakteristics of the RNA synthesised in vitro by the normal human small lymphocyte and the changes induces by phytohaemagglutinin stimulation. J. Clin. Investig. 47, (1968): 1083

115. TREPEL, F.: Immunologische Tumortherapie. Med. Klinik 66, (1971): 222

116. ULTMANN, J.E., GRIEM, U.L., KIRSTEN, W.H. and WISSLER, R.W.: Current concepts in the managment of leukemia and lymphoma. In: Rec. Res. Cancer Research Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971.

117. VIOLA, M.V.: Acute leukemia and infection. Jama 201, (1967): 923 - 926

118. WALDMANN, T.A.: Immunodeficiency disease and malignancy. Annals Int. Med. 77, (1972): 605 - 628

119. WEBB, H.E.: Viruses in the treatment of cancer. Lancet, June 6, (1970): 1206 - 1209

120. YOSHIDA, T.O. and IMAI, K.: Auto-antibody to human leukemic cell membrane as detected by immune adherence. Rev. Europ. Clin. et Biol. 15, (1970): 61 - 65.

G. Anhang:

Tabellen

In den nachfolgenden Tabellen wurden folgende Abkürzungen verwandt:

n = Anzahl der Untersuchungen.

MK = Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollen.

MN = Mittelwert und Standardabweichung aller Immunglobulinbestimmungen.

MO = Mittelwert und Standardabweichung der Immunglobulinbestimmungen ohne Infektion.

MI = Mittelwert und Standardabweichung der Immunglobulinbestimmungen unter Infektion.

ME = Mittelwert und Standardabweichung der unter Infektion erhöhten Werte.

N = Normale Immunglobulinkonzentration ($\pm$ 30 % des Mittelwertes der Kontrollen).

E = Erniedrigte Immunglobulinkonzentration (Wert 30 % unterhalb des Mittelwertes der Kontrollen).

H = Erhöhte Immunglobulinkonzentration (Wert 30 % oberhalb des Mittelwertes der Kontrollen.

Tab. 3: Beobachtungsdauer sowie Dauer der Remission und Dauer der in Tab. 2 angegebenen Intensivtherapie vor Beginn der Verlaufsbeobachtung bei den einzelnen Leukämiepatienten. Alle Zahlen beziehen sich auf die Beobachtungsdauer in Monanten.

Pat.	Beobachtungsdauer	Dauer der Remission v. Beginn d. Beobachtung	Dauer der Intensivtherapie n. Tab. 2 vor Beginn der Beobachtung	Rezidiv
A.C.	5	0 *	0 *	-
B.A.	10	0 *	0 *	-
C.A.	10	20	3	-
C.J.	8	44	5	-
D.B.	10	25	4	+
H.S.	10	35	4	-
J.A.	10	1	1	Meningeose
L.A.	10	27	4	-
P.B.	10	24	5	-
S.P.	10	18	4	-

* Beobachtung bereits vor Beginn der Therapie

Tab. 4: Beobachtungsdauer und Dauer der Therapie vor Beginn der Beobachtung bei den einzelnen Patienten mit malignen Tumoren. Alle Zahlen in der Tabelle beziehen sich auf die Beobachtungsdauer in Monaten.

Pat.	Art d. Tumors	Beobachtungs-dauer	Therapie-dauer v. Beginn d. Beobacht.	Rezidiv	Beobachtungs-dauer n. Abs. d. Therapie
G.B.	M. Hodgkin	8	-	-	
J.M.	Neuroblastom inoperabel	6	-	+	
S.V.	Wilm's Tumor	7	4	-	3
Sch.M.	Wilm's Tumor	10	2	-	2
T.Th.	Wilm's Tumor	10	3	+	

Tab. 5: Anzahl und Art der Infektionen bei den Leukämiepatienten während der Verlaufsbeobachtung.
Unter den Infektionen beobachtete IgG-, IgM- und IgA-Erhöhungen sind mit + gekennzeichnet.

Pat.	Art der Infektion	Anz.d.Inf. während d. Becb.-zeit	IgG Erhöhung	IgM Erhöhung	IgA Erhöhung
A.C.	Sinusitis max.	2 / 5	+	-	-
	Varizellen		+	+	-
B.A.	Enteritis	6 / 10	+	-	-
	Pyodermie		+	-	-
	Stom.ulceroca		+	+	-
	Herp. labialis		+	-	-
	Pneumonie		+	+	-
	Fieberh. Inf.		+	+	-
C.A.	Angina	6 / 10	-	-	-
	Enteritis		-	-	-
	Angina		+	-	-
	Pneumonie		+	+	+
	Stom. aphtuosa		+	-	-
	Mundsoor		-	-	-
D.B.	Perior.Ulcerat.	5 / 10	-	-	-
	Fieberh.Infekt		-	+	-
	Pyodermie 2 x		++	+-	--
	Mundsoor		-	-	-
H.St.	Bronchitis	5 / 10	+	-	-
	Pneumonie		+	+	+
	Herpes labialis		+	+	-
	Enteritis		+	-	-
	Enteritis		+	-	-
	Mundsoor		-	-	-
J.A.	Inf.d.Luftwege	3 / 10	+	+	+
	Sinusitis		+	-	-
	Varizellen		n.u.	n.u.	-
L.A.	Inf.d.Luftwege	7 / 10	+	-	-
	Otitis media		+	-	-
	Angina		-	-	-
	Inf.d.Luftwege		-	-	-
	Herpes zoster		+	+	+
	Fieberh. Inf.		+	-	-
	Mundsoor		-	-	-

Fortsetzung Tabelle 5

Pat.	Art der Infektion	Anz.d.Inf. während d. Beob.-zeit	IgG Erhöhung	IgM Erhöhung	IgA Erhöhung
P.B.	Bronchitis	5 / 10	-	-	-
	Sinusitis		+	-	-
	Fieberh. Inf.		-	-	-
	Masern		-	-	-
	Mundsoor		-	-	-
S.P.	Stom. ulcerosa	7 / 10	-	-	-
	Inf.d.Luftwege		-	-	-
	Stom. ulcerosa		-	-	-
	Sinusitis		+	-	-
	Enteritis		+	-	+
	Herpes zoster		+	-	-
	Mundsoor		+	+	-
C.J.	Otitis media	5 / 8	+	-	+
	Angina		+	-	+
	Sinusitis		+	-	+
	Sinusitis		-	-	-
	Enteritis		-	-	-

Tab. 6: Anzahl und Art der Infektionen bei allen Leukämiepatienten während der Verlaufsbeobachtung, sowie Anzahl der IgG-, IgM- und IgA-Erhöhungen bei den einzelnen Infektionsarten.

Art der Infektion	Anzahl der Inf. während der Beobachtungszeit bei ALL-Patienten	IgG Erhöhung	IgM Erhöhung	IgA Erhöhung
Bakt. Infektionen				
Angina	4	2	-	1
Sinusitis max.	6	5	-	1
Otitis media	3	2	-	1
Pyodermie	3	3	1	-
Pneumonie	3	3	3	2
Virale Infektionen				
Masern	1	-	-	-
Varizellen	2	1	1	-
Herpes zoster	2	2	1	1
Herpes labialis	2	2	1	-
Übrige Infektionen				
Fieberh. Infekt	4	2	2	-
Inf. d. Luftwege	5	3	1	1
Mundsoor	6	1	1	-
Enteritis	5	2	-	1
Stomatitis ulcerosa	4	2	2	-
Perior. Ulceration	1	-	-	-
Bakt. Infektionen	19/51 =	15/19 =	4/19 =	5/19 =
% pro Gesamtzahl	37,25 %	78,94 %	21,05 %	26,3 %
Virale Infektionen	7/51 =	5/7 =	2/7 =	1/7 =
% pro Gesamtzahl	13,72 %	71,42 %	28,57 %	14,3 %
Übrige Infektionen	25/51 =	10/25 =	7/25 =	2/25 =
% pro Gesamtzahl	49,0 %	40 %	28 %	8 %
Alle Infektionen	51	30/51 =	13/51 =	8/51 =
% pro Gesamtzahl		59,21 %	25,49 %	15,7 %

Tab. 7: Vergleich der Einzelwerte der IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen ohne und unter Infektionen unter Berücksichtigung der Beurteilungskriterien normal, erhöht und erniedrigt bei den einzelnen Leukämiepatienten.

Pat.	IgG-Werte unter Infektion			IgG-Werte ohne Infektion			Gesamtzahl d. Bestimmungen
	normal	erhöht	erniedrigt	normal	erhöht	erniedrigt	
A.C.	3	2	-	9	-	-	14
B.A.	5	5	-	7	1	1	19
C.A.	4	3	1	5	-	12	25
C.J.	3	6	1	11	1	2	24
D.B.	5	1	1	6	4	4	21
H.St.	-	7	-	15	-	1	23
J.A.	1	3	-	4	1	2	11
L.A.	2	9	-	6	2	-	19
P.B.	3	1	-	3	-	7	14
S.P.	2	6	3	6	-	4	21
Summe	28	43	6	72	9	33	191

Gesamtzahl unter Infektion n = 77

Gesamtzahl ohne Infektion n = 114

Fortsetzung Tab. 7

Pat.	IgM-Werte unter Infektion			IgM-Werte ohne Infektion			Gesamtzahl d. Bestimmungen
	normal	erhöht	erniedrigt	normal	erhöht	erniedrigt	
A.C.	-	2	3	4	-	5	14
B.A.	5	5	1	8	-	1	20
C.A.	1	2	5	5	-	12	25
C.J.	3	-	7	6	-	8	24
D.B.	1	3	3	3	-	11	21
H.St.	1	4	2	4	3	9	23
J.A.	1	1	2	6	-	2	12
L.A.	2	1	7	-	-	8	18
P.B.	-	1	3	2	-	7	13
S.P.	3	-	8	2	-	8	21
Summe	17	19	41	40	3	71	191

Gesamtzahl unter Infektion n = 77

Gesamtzahl ohne Infektion n = 114

Pat.	IgA-Werte unter Infektion			IgA-Werte ohne Infektion			Gesamtzahl d. Bestimmungen
	normal	erhöht	erniedrigt	normal	erhöht	erniedrigt	
A.C.	1	-	4	4	-	5	14
B.A.	5	-	5	4	-	5	19
C.A.	6	2	-	10	5	1	24
C.J.	4	3	3	10	1	3	24
D.B.	1	5	-	3	9	1	20
H.St.	2	1	4	2	-	13	22
J.A.	3	1	-	2	5	-	11
L.A.	4	1	6	2	-	6	19
P.B.	1	-	3	2	-	7	13
S.P.	8	1	2	7	-	3	21
Summe	35	14	28	46	20	44	187

Gesamtzahl Unter Infektion n = 77

Gesamtzahl ohne Infektion n = 110

Tab. 8: Prozentuale Verteilung der Immunglobulinwerte unter und ohne Infektionen nach den Beurteilungskriterien normal, erhöht und erniedrigt bei allen Leukämiepatienten.

	Anz.	normal	erhöht	erniedrigt
Alle IgG-Werte	191	52,35 %	27,22 %	20,41 %
IgG unter Infektion	77	36,3 %	55,8 %	7,8 %
IgG ohne Infektion	114	63,1 %	7,8 %	29 %
Alle IgM-Werte	191	29,32 %	11,5 %	58,64 %
IgM unter Infektion	77	22,08 %	24,6 %	53,3 %
IgM ohne Infektion	114	37,7 %	2,6 %	62,3 %
Alle IgA-Werte	187	43,3 %	18,2 %	38,5 %
IgA unter Infektion	77	46,8 %	16,9 %	36,4 %
IgA ohne Infektion	100	41,8 %	18,2 %	40,0 %

Tab. 9: Mittelwert und Standartabweichung der IgG-Bestimmungen bei den einzelnen Leukämiepatienten und ihre Beurteilung.

Pat.	MK	n	MN	Beurteilung	n	MO	Beurteilung	n	MI	Beurteilung	n	ME	Beurteilung
A.C.	960 ±311	14	1135,00 ±425,87	N	9	1031,11 ±154,47	N	5	1322,00 ±688,27	H	2	2000,00 ±593,96	H
B.A.	1470 ±386	19	1817,37 ±1015,00	N	9	1316,67 ±621,19	N	10	2268,00 ±1112,41	H	8	2535,00 ±1082,15	H
C.A.	1228 ±259	25	1017,00 ±428,67	N	17	834,12 ±289,63	E	8	1406,25 ±428,25	N	5	1680,00 ±261,54	H
C.J.	1076 ±269	24	1015,83 ±460,05	N	14	863,57 ±266,68	N	10	1313,00 ±439,04	N	6	1606,66 ±222,50	H
D.B.	1008 ±201	28	1225,71 ±534,38	N	16*	1205,00 ±633,61	N	7*	937,14 ±340,27	N			
H.St.	994 ±286	23	1291,30 ±710,02	N	15	908,00 ±195,96	N	8	1981,25 ±820,85	H	7	2127,14 ±766,11	H
J.A.	1228 ±259	12	1356,67 ±664,06	N	5*	942,00 ±267,71	N	5*	1806,00 811,59	H			
L.A.	821 ±307	19	1261,58 ±451,01	H	8	983,75 ±251,28	N	8	1463,64 ±463,99	H	10	1572,00 ±384,64	H
P.B.	994 ±286	14	828,57 ±450,00	N	10	657,00 ±296,16	E	10	1257,50 520,54	N			
S.P.	1008 ±201	21	977,62 ±453,12	N	10	771,00 ± 208,78	N	10	1165,45 ±538,43	N	6	1551,67 ±417,20	H

* = ohne Werte unter Rezidiv

Tab. 10: Mittelwert und Standartabweichung der IgA-Bestimmungen bei den einzelnen Leukämiepatienten und ihre Beurteilung.

Pat.	MK	n	MN	Beurteilung	n	MO	Beurteilung	n	MI	Beurteilung
A.C.	101 ±61,5	15	56,8 ±25,7	E	10	53,0 ±34,7	E	5	54,4 ±31,1	E
B.A.	132,7 ±86,6	19	93,9 ±28,7	N	9	89,1 ±30,8	N	10	98,3 ±27,6	N
C.A.	113,1 ±49,2	24	132,8 ±34,5	N	17	129,9 ±30,9	N	7	139,7 ±16,1	N
C.J.	102,5 ±31,1	24	99,5 ±46,2	N	14	91,4 ±32,2	N	10	101,7 ±61,0	N
D.B.	95,2 ±31,0	27	164,7 ±60,3	H	14*	139,3 ±35,5	H	7*	161,4 ±64,1	H
H.St.	101,0 ±61,5	22	58,0 ±26,6	E	15	51,1 ±19,0	E	7	87,4 ±53,6	N
J.A.	113,1 ±49,2	13	169,8 ±46,3	H	6*	179,5 ±59,0	H	5*	144,6 ±23,6	H
L.A.	62,6 ±32,7	19	42,8 ±15,2	E	8	44,1 ±16,0	E	11	48,0 ±25,2	E
P.B.	101,0 ±61,5	14	63,1 ±11,0	E	10	61,2 ±12,2	E	4	64,0 ±10,1	E
S.P.	95,2 ±31,0	21	88,1 ±49,2	N	10	75,7 ±11,3	N	11	99,5 ±70,2	N

* = ohne Werte unter Rezidiv

Tab. 11: Mittelwert und Standartabweichung der IgM-Bestimmungen bei den einzelnen Leukämiepatienten.

Pat.	MK	n	MN	Beurteilung	n	MO	Beurteilung	n	MI	Beurteilung	n	ME	Beurteilung
A.C.	76,20 33,60	14	53,36 ±22,44	E	9	52,55 ±20,08	E	5	54,80 ±28,75	E			
B.A.	83,90 30,20	20	93,90 ±34,41	N	9	76,55 ±14,46	N	11	108,90 ±39,55	N	7	133,28 ±25,53	H
C.A.	108,10 42,90	25	72,32 ±54,21	N	17	62,58 ±26,45	E	8	93,00 ±88,08	N	2	232,00 ±25,45	H
C.J.	78,00 24,80	24	50,29 ±18,44	E	14	50,86 ±15,35	E	10	49,50 ±22,96	E			
D.B.	86,10 23,50	27	81,89 ±65,04	N	14*	45,64 ±19,14	E	7*	120,57 ±98,30	H			
H.St.	76,20 33,60	23	88,09 ±57,98	N	16	67,94 ±38,80	N	7	148,43 ±100,36	H	5	206,60 ±72,86	H
J.A.	79,20 37,10	12	63,75 ±24,35	N	5*	60,69 ±27,40	N	5*	66,20 ±31,70	N			
L.A.	92,60 43,00	18	49,16 ±28,31	E	8	39,37 ± 8,50	E	10	57,02 ±36,11	E	3	105,67 ±18,50	H
P.B.	90,90 18,60	13	47,69 ±39,11	E	9	43,78 ±28,07	E	4	56,50 ±62,39	E			
S.P.	86,10 23,50	21	51,09 ±16,12	E	10	51,10 ±13,65	E	11	51,09 ±18,77	E			

* ohne Werte unter Rezidiv

Tab. 12: Leukämiepatienten: Anzahl der IgG-, IgM- und IgA-Mittelwerte aller Immunglobulinbestimmungen, der Werte ohne und unter Infektionen und der unter Infektion erhöhten Serumkonzentrationen in Bezug auf die Beurteilungskriterien normal, erhöht und erniedrigt.

	IgG				IgM				IgA		
Beurteilung	MN	MO	MI	ME	MN	MO	MI	ME	MN	MO	MI
normal	9	8	5	-	5	3	3	-	4	4	5
erhöht	1	-	5	7	-	-	2	4	2	2	2
erniedrigt	-	2	-	-	5	7	5	-	4	4	3

Tab. 13: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bei den einzelnen Leukämiepatienten für die IgG-Mittelwerte ohne Infektion im Vergleich mit den Mittelwerten unter Infektion und dem Mittelwert der unter Infektion erhöhten Serumkonzentrationen.

Pat.	n	MO	n	MI	n	ME	Vergleich MO u. MI		Vergleich MO u. ME	
							tv	p=<	tv	p=<
A.C.	9	1031,11 ±154,47	5	1322,00 ±688,27	2	2000,00 ±593,96	0,69	0,25	-	-
B.A.	9	1316,67 ±621,19	10	2268,00 ±1112,41	8	2535,00 ±1082,15	1,04	0,2	1,41	0,1
C.A.	17	834,12 ±289,63	8	1406,25 ±428,25	5	1680,00 ±261,54	1,69	0,1	2,98	0,005
C.J.	14	863,57 ±266,68	10	1313,00 ±439,04	6	1606,66 ±222,50	1,29	0,15	2,91	0,005
D.B.	16*	1205,00 ±633,61	7*	937,14 ±340,27		- -	0,47	0,35	-	-
H.St.	15	908,00 ±195,96	8	1981,25 ±820,85	7	2127,14 ±766,11	2,14	0,025	2,71	0,01
J.A.	5*	942,00 ±267,71	5*	1806,00 ±811,59		- -	1,43	0,1	-	-
L.A.	8	983,75 ±251,28	8	1463,64 ±463,99	10	1572,00 ±384,64	1,23	0,15	1,77	0,01
P.B.	10	657,00 ±296,16	10	1257,50 ±520,54		- -	1,64	0,1	-	-
S.P.	10	771,00 ±208,78	10	1165,45 ±538,43	6	1551,67 ±417,20	0,94	0,20	2,59	0,01

* ohne Werte unter Rezidiv

tv = Prüfquotient

Tab. 14: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bei den einzelnen Leukämiepatienten für die IgM-Mittelwerte ohne Infektion im Vergleich mit den Mittelwerten unter Infektion und den Mittelwerten der unter Infektion erhöhten Serumkonzentrationen.

Pat.	n	MO	n	MI	n	ME	Vergleich MO u. MI		Vergleich MO u. ME	
							tv	p=<	tv	p=<
A.C.	9	52,55 ±20,08	5	54,80 ±28,75		-	-	-	-	-
B.A.	9	76,55 ±14,46	11	108,90 ±39,55	7	133,28 ±25,53	1,04	0,2	2,84	0,01
C.A.	17	62,58 ±26,45	8	93,00 ±88,08	2	232,00 ±25,45	0,57	0,25	-	-
C.J.	14	50,86 ±15,35	10	49,50 ±22,96		-	-	-	-	-
D.B.	14*	45,64 ±19,14	7*	120,57 ±98,30		-	1,30	0,15	-	-
H.St.	16	67,94 ±38,80	7	148,43 ±100,36	5	206,60 ±72,86	1,28	0,15	2,87	0,005
J.A.	5*	60,60 ±27,40	5*	66,20 ±31,70		-	-	-	-	-
L.A.	8	39,37 ± 8,50	10	57,02 ±36,11	3	105,67 ±18,05	0,55	0,25	5,76	0,001
P.B.	9	43,78 ±28,07	4	56,50 ±62,39			-	-	-	-
S.P.	10	51,10 ±13,65	11	51,09 ±18,77			-	-	-	-

* ohne Werte unter Rezidiv

tv = Prüfquotient

Tab. 15: Art und Ausmaß der IgG-, IgA- und IgM-Erhöhung unter den verschiedenen Infektionsarten.

Pat.	Art d. Infektion	Immungl.-Klasse	Immungl.-Konzentration vor Infekt.	Immungl.-Konzentration Höchstwert unter Infekt.	Erhöhung v. Ausgangswert in %
A.C.	Sinusitis max.	IgG	800 N	1580 H	98
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
	Varizellen	IgG	820 N	2420 H	195
		IgA	22 E	110 N	400
		IgM	31 E	93 N	200
B.A.	Stomatitis aphtuosa	IgG	990 N	1700 H	62
		IgA	74 E	134 N	81
		IgM	56 E	96 N	72
	Pneumonie	IgG	1490 N	4960 H	233
		IgA	50 E	134 N	168
		IgM	60 E	160 H	167
C.A.	Pneumonie	IgG	620 E	1950 H	215
		IgA	102 N	230 H	125
		IgM	30 E	250 H	733
	Angina	IgG	610 E	1580 H	159
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
C.J.	Otitis media	IgG	1160 N	1510 H	30
		IgA	112 N	255 H	128
		IgM	-	-	-
	Sinusitis max.	IgG	960 N	1670 H	74
		IgA	102 N	140 H	37
		IgM	-	-	-
D.B.	Fieberh. Inf.	IgG	-	-	-
		IgA	-	-	-
		IgM	63 E	259 H	311

Fortsetzung Tabelle 15

Pat.	Art d. Infektion	Immungl.-Klasse	Immungl.-Konzentration vor Infekt.	Immungl.-Konzentration Höchstwert unter Infekt.	Erhöhung v. Ausgangswert in %
H.St.	Pneumonie	IgG	510 E	3640 H	614
		IgA	52 E	184 H	254
		IgM	46 E	250 H	443
	Herpes labialis	IgG	870 N	1460 H	65
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
J.A.	Inf.d.Luftwege	IgG	580 E	1900 H	245
		IgA	84 N	135 H	61
		IgM	54 E	120 H	122
L.A.	Herpes zoster	IgG	1040 N	2340 H	125
		IgA	26 E	110 H	247
		IgM	30 E	127 N	323
	Fieberh. Inf.	IgG	610 E	1660 H	172
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
	Bronchitis	IgG	870 N	1320 H	52
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
P.B.	Masern	IgG	650 E	930 N	42
		IgA	48 E	78 N	62
		IgM	50 E	150 H	200
	Sinusitis max.	IgG	1100 N	1660 H	51
		IgA	-	-	-
		IgM	-	-	-
S.P.	Sinusitis max.	IgG	610 E	1940 H	218
		IgA	-	-	-
		IgM	61 E	95 N	56
	Enteritis	IgG	670 E	2190 H	227
		IgA	88 N	296 H	123
		IgM	-	-	-
	Herpes zoster	IgG	600 E	1160 N	93
		IgA	58 E	90 N	55
		IgM	-	-	-

Tab. 16: Leukämiepatienten

Immunglobulin-klasse	Anzahl der Immunglobulinveränderungen von		
	erniedrigt zu erhöht	erniedrigt zu normal	normal zu erhöht
IgG	7	2	10
IgA	2	5	5
IgM	6	4	-

Tab. 17: Mittelwert und Standartabweichungen aller IgG-, IgA- und IgM-Bestimmungen bei den 5 Tumorpatienten und deren Beurteilung gegenüber den Mittelwerten der Kontrollen.

Pat.	Immungl.-Klasse	MK	n	MN	Beurteilung
G.B.	IgG	1335,0 ± 75,0	10	1703,00 ± 734,45	H
11 J.	IgA	113,1 ± 49,2	10	158,40 ± 69,57	H
	IgM	108,1 ± 42,9	10	105,40 ± 63,98	N
J.M.	IgG	1068,0 ± 163,0	14	920,00 ± 310,01	N
7 J.	IgA	95,2 ± 31,0	13	61,77 ± 33,58	E
	IgM	73,2 ± 24,6	14	46,07 ± 15,75	E
S.V.	IgG	972,0 ± 134,0	3	1296,67 ± 555,37	H
10 J.	IgA	102,5 ± 31,1	3	94,00 ± 39,55	N
	IgM	78,0 ± 24,8	4	71,25 ± 39,55	N
Sch.M.	IgG	896,0 ± 276,0	11	1390,00 ± 365,57	H
3 J.	IgA	62,6 ± 32,7	11	171,09 ± 67,90	H
	IgM	72,9 ± 8,8	12	49,84 ± 16,10	E
T.Th.	IgG	1470,0 ± 368,0	19	909,47 ± 304,63	E
13 J.	IgA	132,7 ± 86,6	17	62,18 ± 16,18	E
	IgM	83,9 ± 30,2	19	40,53 ± 15,34	E

Herrn Professor Dr. med. A. P a p p a s
danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die hilfreichen Anregungen zur Durchführung dieser Arbeit.

Für die Hilfe bei der Anfertigung der Phytohämagglutininkulturen und der quantitativen Immunglobulinbestimmungen möchte ich Frau U. G e r w e r t und Frl. G. G r a u s danken.

LEBENSLAUF

Am 26. 2. 1944 wurde ich als Sohn des technischen Bundesbahnamtmanns Theo Wahlen und seiner Ehefrau Agnes geborene Naumann, in Theley, Kreis St. Wendel, geboren.

Meine Einschulung erfolgte Herbst 1950 in Tholey. Ab Herbst 1954 besuchte ich das Humanistische Gymnasium in St. Wendel und bestand dort am 11. 3. 1963 das Abitur.

Im Sommer desselben Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Im Oktober 1964 legte ich die naturwissenschaftliche, im April 1966 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 14. 7. 1969 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Während meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit war ich jeweils für ein halbes Jahr an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ottweiler und an der Chirurgischen Abteilung des St.-Josefs-Krankenhauses in Losheim tätig.

Nach der Approbation im August 1970 arbeitete ich bis zum 28. 2. 1971 in der Inneren Abteilung des St.-Josefs-Krankenhauses in Losheim. Seit dem 1. 3. 1971 befinde ich mich in der pädiatrischen Weiterbildung an der Universitäts-Kinderklinik in Homburg/Saar.

Wolfgang Wilhelm.